

NG	ラット	10200*		チアノーゼ
	マウス	3850*		
	モルモット	3120*		
MNG	Fischer ラット	>1000	>1000	症状なし
	ICR マウス	>1540	>1540	体重減少
MG	マウス	680*		痙攣
ジクロロメタン	ラット	1600*		不明
酢酸エチル	ラット	10200*		チアノーゼ
	マウス	3850*		
	モルモット	3120*		

\*: 雌雄についての記載なし

## (2) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた単回強制経口 (原体: 0、325、750 及び 1500 mg/kg 体重) 投与し、15 日間観察して急性神経毒性試験が実施された。神経毒性に関連する所見は得られなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄で 1500 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 76)

## 1 2. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた皮膚刺激性試験及び眼刺激性試験が実施された。皮膚及び眼に対する軽度の刺激性を認めた。(参照 77,78)

Hartley 雄モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された。皮膚感作性は認められなかった。(参照 79)

## 1 3. 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 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、500、5000、25000 及び 50000 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 ラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	5000 ppm	25000 ppm	50000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	34	336	1620	3160
	雌	38	384	1870	3620

各投与群で認められた主な所見は表 11 に示されている。

また、25000 ppm 以上投与群の雌雄で検体の忌避作用によると考えられる飼料の掻き出しが認められた。

本試験において、25000 ppm 投与群雄において体重増加抑制等が、5000 ppm 投与群雌において体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で5000 ppm(336 mg/kg 体重/日)、雌で500 ppm (38 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 80)

表 11 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ APTT 減少、リンパ球数比の増加</li> <li>・ Glu、TP、Glob 減少、BUN 増加</li> <li>・ 副腎皮質球状帯空胞化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 副腎比重量<sup>1</sup>の減少</li> </ul>
25000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 副腎皮質球状帯空胞化</li> </ul>
5000 ppm 以上	5000 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> </ul>
500 ppm		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 毒性所見なし</li> </ul>

### (2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス(一群雌雄各 10 匹)を用いた混餌(原体:0、500、5000、25000 及び 50000 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 マウス 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	5000 ppm	25000 ppm	50000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	81	844	4440	10600
	雌	102	1060	5410	11600

各投与群で認められた主な所見は表 13 に示されている。

本試験の無毒性量は、50000 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制等が認められたので、雌雄とも 25000ppm (雄:4440 mg/kg 体重/日、雌:5410 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 81)

表 13 マウス 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ Alb 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> </ul>
25000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### (3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各 10 匹)を用いた混餌(原体:0、1600、8000 及び 24000<sup>2</sup>)

<sup>1</sup> 体重比重量のことを比重量という (以下同じ)

ppm: 平均検体摂取量は表 14 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 14 イヌ 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		1600 ppm	8000 ppm	24000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	58	307	862
	雌	58	323	950

各投与群で認められた主な所見は表 15 に示されている。

高用量投与群では忌避作用による摂取量の著しい減少が見られたため検体濃度を変更した。40000 又は 30000 ppm (最終 24000 ppm 投与群) の投与期間中、3 例から黒色便が認められたが、これは著しい摂取量の減少に伴うストレス性の胃腸粘膜の出血に起因すると考えられた。

本試験において、24000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が、1600 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄で 8000 ppm (307 mg/kg 体重/日)、雌で 1600 ppm (58 mg/kg 体重/日) 未満であると考えられた。(参照 82)

表 15 イヌ 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
24000 ppm (開始時 40000~30000ppm)	・体重増加抑制、摂餌量減少、飲水量低下	・摂餌量減少
8000ppm 以上	8000ppm 以下毒性所見なし	・体重増加抑制
1600ppm		・体重増加抑制

#### (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、500、5000 及び 50000 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 ラット 90 日間亜急性神経毒性試験の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	5000 ppm	50000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	33	327	3410
	雌	40	400	3810

50000 ppm 投与群の雌雄で体重減少及び摂餌量低下が認められた。検体投与に関連する機能観察総合試験結果や病理所見は認められなかった。

<sup>2</sup> 高用量群については、忌避作用による摂餌量の減少がみられたため、初日から 4 日までは 40000 ppm、5~11 日目は 30000 ppm、12 日目から 24000 ppm と投与濃度を変更した。

本試験において 50000 ppm 投与群の雌雄で体重減少等が認められたので、無毒性量は雌雄で 5000 ppm (雄 327 mg/kg 体重/日、雌 400 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 83)

#### 1.4. 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) を用いた混餌 (原体: 0、640、3200 及び 16000 ppm : 平均検体摂取量は表 17 参照) 投与による 1 年間の慢性毒性試験が実施された。

表 17 イヌ 1 年間慢性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		640 ppm	3200 ppm	16000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	20	111	559
	雌	22	108	512

各投与群で認められた主な所見は表 18 に示されている。

本試験において、雄では毒性所見が認められず、3200 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 16000 ppm (559 mg/kg 体重/日)、雌で 640 ppm (22 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 84)

表 18 イヌ 1 年間慢性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
16000 ppm	毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Neu 減少</li> <li>・ Alb、K 増加</li> <li>・ 尿 pH 上昇</li> </ul>
3200 ppm 以上		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 卵巣及び子宮比重量増加</li> </ul>
640 ppm		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 90 匹: 対照群及び 20000 ppm 投与群は雌雄各 100 匹) を用いた混餌 (原体: 0、60、200、2000 及び 20000 ppm : 平均検体摂取量は表 19 参照) 投与による 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 19 ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	200 ppm	2000 ppm	20000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.98	9.89	99.7	991
	雌	3.81	12.5	127	1330

各投与群で認められた主な所見は表 20 に示されている。

20000 ppm 投与群雄に腎盂拡張が見られたが、腎臓の鉍質沈着増加に関連した変化であると考えられ、ジノテフラン投与による変化である可能性は低いと考えられた。また同群雄に見られた前立腺の慢性活動性炎症については同系統の老齢ラットによく見られる自然発生病変である。本試験において前立腺にリンパ球系細胞浸潤あるいは化膿性炎症も観察されており、これらを合計した発生頻度には有意な差異は認められないことから、この変化は検体投与によるものとは考えられなかった。

20000 ppm 投与群雌に見られた子宮腫瘍に対応すると考えられる子宮内膜間質ポリープについては、有意な増加は認められず背景データの範囲内であることから、検体投与との関連性はないと考えた。

全投与群雌に尿 pH 低下が見られたが、検体投与の影響と考えられなかった。

表 20 ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で認められた毒性所見（腫瘍性病変以外）

投与群	雄	雌
20000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・MCV、RBC、分葉核好中球数減少</li> <li>・Cre 増加</li> <li>・腎盂鉍質沈着、腎リンパ組織球系細胞浸潤、腎盂潰瘍</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・MCH、MCHC 増加、Mon 減少</li> <li>・TP、Alb、Ca、K 減少</li> <li>・リンパ節肥大</li> <li>・下垂体赤色点/斑増加</li> </ul>
2000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

腫瘍性病変については、表 21 に示したとおり、雄では 20000 ppm 投与群で甲状腺 C 細胞腺腫増加が認められたが、腫瘍が増加する際に認められる C 細胞過形成病変の増加が見られなかったこと、C 細胞腺腫と C 細胞癌の合計が有意に増加していないことから、甲状腺 C 細胞腺腫が検体投与によるものとは考えられなかった。また雌についても C 細胞過形成が 60、200 及び 2000ppm 投与群で有意に増加したが、用量相関性が見られず、また C 細胞腺腫の発生数とも関連性が見られないことから、C 細胞過形成の発生増加は毒性所見と取らなかった。

また、20000 ppm 投与群の雌で肺に転移性癌が認められたが、その原発部位の内訳は、乳腺、胸腺、皮膚、甲状腺及び腎であり、特段の偏在は認められなかった。

表 21 甲状腺 C 細胞腺腫及び癌発生率

投与量(ppm)	雄					雌				
	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000
検査動物数	99	89	90	88	100	100	90	90	89	100
C 細胞腺腫 所見数	8	12	10	12	17*	12	11	12	5	13

C 細胞癌 所見数	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1
合計	9	12	10	12	17	12	11	13	6	14
C 細胞過形成	28	30	24	26	28	27	38*	45**	43**	22

Fisher-Irwin の直接確率計算法、\* :  $p < 0.05$ 、\*\* :  $p < 0.01$

本試験において、20000 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄で 2000 ppm（雄：100 mg/kg 体重/日、雌：127 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 85）

### (3) 18 ヶ月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 70 匹）を用いた混餌（原体：0、25、250、2500 及び 25000 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 18 ヶ月間の発がん性試験が実施された。

表 22 マウス 18 ヶ月間発がん性試験の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	250 ppm	2500 ppm	25000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.35	34.1	345	3690
	雌	4.38	45.1	441	4730

各投与群で認められた主な所見は表 23 に示されている。

25000 ppm 投与群の雌で子宮腫瘍、腎盂拡張及び卵巣傍性のう胞増加が認められたが、腎盂拡張については腎及び尿路系に一時的な病変の増加は認められなかったことから、ジノテフラン投与による変化である可能性は低いと考えられた。卵巣におけるう胞は同系統の老齢マウスで頻繁に認められる変化である。また、病理組織学的検査により子宮の腫瘍性病変に差が観察されなかったことから、肉眼的に観察された子宮腫瘍については検体投与と関連性は認められなかった。

本試験において、25000 ppm 投与群の雌雄に体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄で 2500 ppm（雄：345 mg/kg 体重/日、雌：441 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 86）

表 23 マウス 18 ヶ月間発がん性試験で認められた毒性所見（腫瘍性病変以外）

投与群	雄	雌
25000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 骨髓色素沈着</li> <li>・ 副腎皮質細胞肥大</li> <li>・ ハーダー腺リンパ形質細胞性細胞浸潤増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> </ul>

2500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし
-------------	--------	--------

## 15. 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 (P)、25 (F<sub>1</sub>) 匹] を用いた混餌（原体：0、200、2000 及び 20000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 24 ラット 2 世代繁殖試験の平均検体摂取量

投与群			200 ppm	2000 ppm	20000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	16.2	164	1690
		雌	18.4	190	1840
	F <sub>1</sub> 世代	雄	21.4	210	2170
		雌	21.9	220	2230

親動物及び児動物における各投与群で認められた主な所見は、それぞれ表 25 に示されている。

本試験において、親動物では 20000 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制等が、児動物では 20000 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄で 2000 ppm (P 世代：雄 164 mg/kg 体重/日、雌 190 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 世代：雄 210 mg/kg 体重/日、雌 220 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 87)

表 25 ラット 2 世代繁殖試験で認められた毒性所見

	投与群	親：P、児：F <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	20000ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・下垂体及び胸腺絶対重量、比重量減少	・体重増加抑制、摂餌量減少	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・胸腺及び心絶対重量、比重量減少
	2000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	20000ppm	・体重増加抑制 ・胸腺絶対重量減少、脾絶対重量及び比重量減少	・体重増加抑制 ・胸腺及び脾絶対重量減少	・体重増加抑制	・体重増加抑制 ・脾比重量減少
	2000 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

	以下				
--	----	--	--	--	--

### (2) 2世代繁殖試験（追加：ラット）

泌尿器系への影響を検討するために、SD ラット（一群雌雄 10 匹）を用いて混餌（原体：0、2000 及び 20000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 2 世代繁殖試験の追加試験が実施された。

表 26 ラット 2 世代繁殖試験（追加）の平均検体摂取量

投与群		2000 ppm	20000 ppm	
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	147	1390
		雌	180	1690
	F <sub>1</sub> 世代	雄	198	2040
		雌	211	2180

親動物及び児動物における各投与群で認められた主な所見は、それぞれ表 27 に示されている。

泌尿器系に対して、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、親動物では 20000 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制等が、児動物では 20000 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄で 2000 ppm（P 世代：雄 147mg/kg 体重/日、雌 180 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 世代：雄 198 mg/kg 体重/日、雌 211 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 88）

表 27 ラット 2 世代繁殖試験で認められた毒性所見

	投与群	親：P、児：F <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	20000ppm	・体重増加抑制、摂餌量減少	・体重増加抑制、摂餌量減少	・体重増加抑制、摂餌量減少	・体重増加抑制、摂餌量減少
	2000 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	20000ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制
	2000 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

### (3) 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、100、300 及び 1000 mg/kg 体重/日）投与して発生毒性試験が実施された。



母動物の 1000 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、摂餌量低下及び飲水量増加が認められた。

胎児には投与の影響には認められなかった。

本試験の無毒性量は母動物で 300 mg/kg 体重/日、胎児で 1000 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 89)

#### (4) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 22 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体: 0、52、125 及び 300 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物の 300 mg/kg 体重/日投与群で自発運動低下、腹臥姿勢、浅速呼吸、鼻・耳介の潮紅、振戦、摂餌量低下及び飲水量減少が、125 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制、肝褐色化及び胃粘膜灰白色斑が認められた。

胎児には投与の影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は母動物で 52 mg/kg 体重/日、胎児で 300 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 90)

### 16. 遺伝毒性試験

ジノテフラン (原体) 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 (CHL/IU) 細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験において、試験結果は全て陰性であった (表 28)。ジノテフランには遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 91~94)

表 28 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 (参照 92)	<i>B. subtilis</i> H17, M45 株	1000~16000 $\mu\text{g}/\text{ディスク}$ (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 (参照 93)	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 株, <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	①1.2~5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ (+/-S9) ②313~5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験 (参照 94)	チャイニーズハムスター 肺由来細胞株(CHL/IU)	500~2000 $\mu\text{g}/\text{ml}$	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 (参照 95)	BDF1 マウス (一群雄 6 匹)	雄:0,270,540,1080 mg/kg 体重 (強制 2 回経口投与)	陰性

注)  $\pm$ S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

ジノテフランの代謝物 NG、MNG、FNG、PHP、446-DO、UF、MG、DN-3-OH、

BCDN 及び DN の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施され、結果は全て陰性であった  
(表 29) (参照 95~104)

表 29 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物)

試験		対象	処理濃度	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (参照 96~105)	<i>S. typhimurium</i> TA97,TA98,TA100, TA102,TA1535,TA1537, TA1538 株	NG : 87.5~2800 µg/7° V-ト (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535, TA1537,TA1538 株	MNG : 1000~5000 µg/7° V-ト (+/-S9)	
		<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100, TA1535,TA1537 株	FNG : 5~5000 µg/7° V-ト (+/-S9)	
		<i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	PHP : ①5~5000 µg/7° V-ト (+/-S9) ②156~5000 µg/7° V-ト (+/-S9)	
			446-DO : ①5~5000 µg/7° V-ト (+/-S9) ②156~5000 µg/7° V-ト (+/-S9)	
			UF : ①0.305~5000 µg/7° V-ト (+/-S9) ②156~5000 µg/7° V-ト (+/-S9)	
			MG : ①5~5000 µg/7° V-ト (+/-S9) ②156~5000 µg/7° V-ト (+/-S9)	
			DN-3-OH : ①5~5000 µg/7° V-ト (+/-S9) ②156~5000 µg/7° V-ト (+/-S9)	

			BCDN : ①5～5000 µg/7° レート (+/-S9) ②156～5000 µg/7° レート (+/-S9)	
			DN : ①0.305～5000 µg/7° レート (+/-S9) ②156～5000 µg/7° レート (+/-S9)	

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

ジノテフランの混在物 2-MTI-446、FMPZ、FPZ、ジクロロメタン、酢酸エチルの細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は、ジクロロメタンを除き全て陰性であった。ジクロロメタンの細菌 (TA100、TA102、TA97 及び TA98 株) を用いた復帰突然変異試験に関する文献が提出されており、S9mix の存在の有無にかかわらず TA98 及び TA100 株で陽性であったが、ジクロロメタンは原体中 0.2%以下と微量であるため特に問題になるとは考えられなかった。

FPZ については、チャイニーズハムスター肺由来 (CHL/IU) 培養細胞を用いた染色体異常試験、ラットを用いた *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験及びマウスを用いた小核試験が実施され、染色体異常試験を除き、全て陰性であった。*in vitro* 染色体異常試験で陽性反応が認められたが、*in vivo* 小核試験が陰性であったので、生体において特に問題となるような遺伝毒性が発現するとは考えられなかった (表 30)。

(参照 105～112)

表 30 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物、原体混在物)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (参照 106～110)	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	2-MTI-446 : ①0.305～5000 µg/7° レート (+/-S9) ②156～5000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
			FMPZ : ①5～5000 µg/7° レート (+/-S9) ②156～5000 µg/7° レート (+/-S9)	

			FPZ : ①5~5000 µg/7° レート (+/-S9) ②156~5000 µg/7° レート (+/-S9)	
		<i>S. typhimurium</i> TA97, TA98, TA100,TA102 株	ジクロロメタン : 1000~50000 µg/7° レート (+/-S9)	陽性
		<i>S. typhimurium</i> TA92,TA94, TA98, TA100,TA1535, TA1537 株	酢酸エチル : ~5000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験 (参照 111)	チャイニーズハムスター 肺由来細胞株(CHL/IU)	FPZ : 直接法 : ①20~140 µg/ml ②35~65 µg/ml 代謝活性化法 : 70~670 µg/ml (+/-S9)	陽性
<i>in vitro</i> / <i>in vivo</i>	不定期 DNA 合成試験 (参照 112)	SD ラット (肝細胞) (1 群雄 3 匹)	FPZ : 0,2500,5000mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 (参照 113)	ddY 系マウス (1 群雄 6 匹)	FPZ : 0,125,250,500mg/kg 体重 (2 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

### Ⅲ. 総合評価

参照に挙げた資料を用いて「ジノテフラン」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が実施され、血漿中濃度は単回投与の低用量投与群で0.3～0.6時間後、高用量投与群で2時間後に最高に達し、 $C_{max}$ はそれぞれ41～46  $\mu\text{g/g}$ 及び471～566  $\mu\text{g/g}$ であり、 $T_{1/2}$ は4～8時間及び14～15時間であった。主な排泄経路は尿中であつた。組織内濃度は、胃、腎臓、腸管及び膀胱で高かつた。尿中に排泄された放射能の大部分はジノテフランであり、主要代謝物は446-CO、446-DO及びPHP-Acであつた。糞中からはジノテフランが僅かに検出され、代謝物としてMNG、446-DO-Acなどが僅かに検出された。主要代謝経路は、脱ニトロ化、テトラヒドロフラン環の酸化、分子内環化、加水分解、グアニジン部及びテトラヒドロフラン環の開裂、脱メチル化又はニトロ基の還元と考えられた。

水稻、ナス、キャベツ、きゅうり、インゲン、イチゴ、かぶ、みかん、なし及びりんごを用いた植物体内運命試験が実施され、ジノテフランを葉面処理した場合、水稻で移行が認められたが、その他の植物では処理葉以外への移行は少なく、可食部への移行は僅かであつた。土壌処理した場合、植物体に容易に吸収され、地上部全体に移行したが、果実部及び根部での分布は僅かであつた。結実期の果樹において未成熟果実に処理した場合、処理放射能のほとんどが処理部にとどまり、果実内部への移行が認められたが、濃度は低かつた。主要代謝物として、UF、DN及びMNGが認められ、その他、PHP、446-DO、MG、DN-2-OH、DN-3-OH及びBCDNが検出された。主要代謝物であるUF、MNG及びDNの代謝試験の結果から、UF及びMNGは植物体で代謝され減衰し、UFについては抱合体を生成した。DNは葉面及び植物体中で代謝を受けたが、その減衰は緩慢であり、また土壌から植物体には吸収されなかつた。

土壌中運命試験が実施され、土壌中半減期はジノテフランで好氣的条件下の埴壤土で5～6週間、軽埴土で10～11週間、好氣的湛水条件下で4～5週間、嫌氣的条件下で9週間であり、DNは好氣的条件下で16週間以上、好氣的湛水条件下で6週間、UFは好氣的条件下で7日、好氣的湛水条件下で16週間、代謝物MNGは好氣的条件下で11週間、嫌氣的土壌で3週間、NGは好氣的土壌で3日、嫌氣的土壌で8日であつた。土壌中移行試験が実施されたところ、ジノテフラン及びNG、MNG及びUFは水で溶脱されやすく、下方への移行性が認められたが、DNでは認められなかつた。鉛直浸透移行試験が実施されたところ、ジノテフランの到達深度は、畑圃場で30～50cm、水田圃場で10cm以下であり、ジノテフラン及び分解物を合算した半減期は、畑圃場で13～58日、水田圃場で9日であつた。

水中加水分解試験が実施され、ジノテフランはpH9では40℃で、pH11及び13では50℃で分解が認められ半減期はそれぞれ170日、45及び4.2時間であつた。また、MNGのpH9における室温相当に外挿された半減期は1050日であつた。

水中光分解試験が実施され、ジノテフランは速やかに分解され自然水での半減期は3.8時間であつた。また、DN及びMNGの水中光分解試験での半減期は、それぞれ23.8時間(pH5)及び1.2日(pH7)であつた。その他の光分解試験として薄膜及び田面水中光分解試験が実施されたところ、田面水中でのジノテフラン、DN、UF及びMNGの半減期は東京の春の屋外条件でそれぞれ1日、300日以上、100日以上及び1日であり、ジノテフラン及び分解物はそれぞれ二酸化炭素及びその他の揮発性成分にまで分解された。

稲、果樹及び野菜を用いてジノテフラン及び代謝物MNG、UF、DNを分析対象化合物とした作物残留試験が実施され、ジノテフランの最大残留値は、200 g ai/haで2回散布し、最終散布後7日目に収穫した茶(荒茶)の19.7 mg/kgであつたが、14日目、21日目にはそれ

ぞれ 5.10、1.64 mg/kg と減衰した。代謝物 MNG、UF 及び DN は多くの作物ではほとんど検出限界以下か、0.12 mg/kg 体重以下（稲わら及びうめを除く）であった。

ホルスタイン種の泌乳牛を用いて、7 日間連続経口投与による乳汁試験が実施されたところ、乳汁からジノテフラン、代謝物 MNG、UF 及び DN は検出されなかった。200mg/頭の濃度の直接単回噴霧による、血液、乳汁試験が実施されたところ、いずれもジノテフランは検出されなかった。

産卵鶏に 14mg/羽の濃度の直接単回噴霧による、血液、鶏卵への残留試験が実施されたところ、いずれもジノテフランは検出されなかった。

火山灰壌土、沖積土を用いてジノテフラン及び分解物（MNG、UF 及び DN）を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）を水田状態及び畑状態で実施したところ、ジノテフランの推定半減期は 2～24 日、ジノテフランと分解物の含量としては 2～120 日以上であった。

各種試験結果から、農畜産物中の暴露評価対象物質をジノテフラン（親化合物のみ）と設定した。

本剤の急性経口 LD<sub>50</sub> はラット雄で 2800 mg/kg 体重、雌で 2000 mg/kg 体重、マウス雄で 2450 mg/kg 体重、雌で 2280 mg/kg 体重、経皮 LD<sub>50</sub> は、ラットの雌雄で 2000 mg/kg 体重超、吸入 LC<sub>50</sub> はラットの雌雄で 4.09mg/L 超であった。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、ラットで 38 mg/kg 体重/日、マウスで 4440 mg/kg 体重/日、イヌで 58 mg/kg 体重/日未満であった。イヌを用いた亜急性毒性試験で無毒性量が得られていないが、慢性毒性試験で 22 mg/kg 体重/日の無毒性量が得られていることから、特に再試験の必要はないと考えた。

慢性毒性及び発がん性試験で得られた無毒性量は、ラットで 100 mg/kg 体重/日、マウスで 345 mg/kg 体重/日、イヌで 22 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。

繁殖試験で得られた無毒性量は、ラットで 147 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。

催奇形性試験で得られた無毒性量は、ラットの母動物で 300 mg/kg 体重/日、胎児で 1000 mg/kg 体重/日、ウサギの母動物で 52 mg/kg 体重/日、胎児で 300 mg/kg 体重/日であった。催奇形性は認められなかった。

遺伝毒性試験は、ジノテフラン（原体）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培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が行われており、いずれも陰性であった。遺伝毒性は認められなかった。

代謝物（NG、MNG、FNG、PHP、446-DO、UF、MG、DN-3-OH、BCDN 及び DN）の細菌を用いた復帰突然変異試験において、試験結果は陰性であった。遺伝毒性は認められなかった。

ジノテフランの混在物 2-MTI-446、FMPZ、酢酸エチルの細菌を用いた復帰突然変異試験は、全て陰性であった。混在物ジクロロメタンの細菌（*S.typhimurium* TA100、TA102、TA97 及び TA98 株）を用いた復帰突然変異試験に関する文献が提出されており、S9mix の存在の有無にかかわらず TA98 及び TA100 株で陽性であったが、ジクロロメタンは原体中 0.2%以下と微量であるため特に問題になるとは考えられなかった。

また、混在物 FPZ については、細菌を用いた復帰突然変異試験は陰性で、チャイニーズハ

ムスター培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験及びラットを用いた *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成試験が実施され、染色体異常試験を除き、全て陰性であった。*in vitro* 染色体異常試験で陽性反応が認められたが、*in vivo* 小核試験が陰性であったことから生体において特に問題となるような毒性が発現するとは考えられなかった。

ウサギの発生毒性試験において認められた神経毒性症状と疑われる所見については、一般薬理試験において動物の中樞神経抑制作用と自律神経興奮作用が示唆されており、これらの結果と矛盾しないと考えられた。しかし動物代謝試験の結果から、ジノテフランが速やかに代謝を受けて排泄されることが示されており、蓄積効果による毒性症状の持続はないと推察された。また、認められた神経毒性を示唆する所見は、いずれも ADI 設定根拠の無毒性量よりも遥かに高用量でしか観察されなかった。

各試験における無毒性量は表 31 に示されている。なお、イヌの 90 日間亜急性毒性試験において雌で 58 mg/kg 体重/日未満と無毒性量が設定できなかったが、より長期のイヌの慢性毒性試験の雌の無毒性量が 22 mg/kg 体重/日と求められており、この値を ADI 設定の根拠に採用することは妥当であると判断した。

表 31 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 <sup>3</sup>
ラット	90 日間亜急性 毒性試験	雄：336 雌：38	雄：1620 雌：384	雄：体重増加抑制等 雌：体重増加抑制、摂餌量減少
	90 日間亜急性 神経毒性試験	雄：327 雌：400	雄：3410 雌：3810	雌雄：体重減少、摂餌量減少 (神経毒性に関する影響なし)
	2 年間慢性毒性 /発がん性併合 毒性試験	雄：100 雌：127	雄：991 雌：1330	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：164 P 雌：190 F <sub>1</sub> 雄：210 F <sub>1</sub> 雌：220	親動物及び児動物 P 雄：1690 P 雌：1840 F <sub>1</sub> 雄：2170 F <sub>1</sub> 雌：2230	親動物 雌雄：体重増加抑制等 児動物 雌雄：体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認め られない)
	2 世代繁殖試験 (追加)	親動物及び児動物 P 雄：147 P 雌：180 F <sub>1</sub> 雄：198 F <sub>1</sub> 雌：211	親動物及び児動物 P 雄：1390 P 雌：1690 F <sub>1</sub> 雄：2040 F <sub>1</sub> 雌：2180	親動物 雌雄：体重増加抑制等 児動物 雌雄：体重増加抑制 (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：300 胎児：1000	母動物：1000 胎児：-	母動物：体重増加抑制等 児動物：影響なし (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：4440 雌：5410	雄：10600 雌：11600	雌雄：体重増加抑制等
	18 ヶ月間 発がん性試験	雄：345 雌：441	雄：3690 雌：4730	雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	母動物：52 胎児：300	母動物：125 胎児：-	母動物：体重増加抑制等 胎児：影響なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間亜急性 毒性試験	雄：307 雌：-	雄：862 雌：58	雄：体重増加抑制等 雌：体重増加抑制
	1 年間慢性毒性 試験	雄：559 雌：22	雄：- 雌：108	雌：体重増加抑制等

—：無毒性量または最小毒性量が設定できなかった

食品安全委員会農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会は、各試験の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 22 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として

<sup>3</sup> 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。



安全係数 100 で除した 0.22 を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.22 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)	混餌投与
(無毒性量)	22 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100