（案）

農薬評価書

カフェンストロール

２００８年１月

食品安全委員会農薬専門調査会

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) 水稲① 10
(2) 水稲② 11
3. 土壌中運命試験 11
(1) 好気的湛水土壌中運命試験 11
(2) 好気的土壌中運命試験(畑条件試験) 12
(3) 土壌分解補完試験(滅菌条件、嫌気的条件、好気的振とう条件) 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 16
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) 20
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 22
(1) 2 世代繁殖試験(ラット) 22
(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) 25
(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 27

・ 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）

＜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	根岸友惠
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	根岸友惠
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-1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-カルボキサミド

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

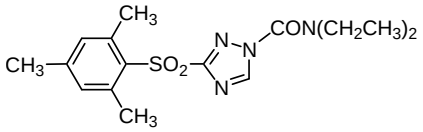
４．分子式

$C_{16}H_{22}N_4O_3S$

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 日に水稲及び日本芝を対象に初めて登録された。海外では、韓国で移植水稲を対象として 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、土壌中運命試験[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	
性別	雄	雌	雄	雌
T_{max}（時間）	0.38	0.67	2.50	3.50
C_{max}（μg/g）	3.13	4.08	92.7	132
$T_{1/2}$（時間）　（α 相） （β 相）	0.17 3.36	0.34 6.93	1.51 5.12	2.18 8.26

（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-^{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、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（μg/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-^{14}C]カフェンストロール（一部 d_2-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-^{14}C]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-^{14}C]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-^{14}C]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-^{14}C]カフェンストロール（一部 d_2-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）水稲①

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

水稲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稲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　水稲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）水稲②

3 葉期まで管理育成した水稲を根洗いし、[tri5-^{14}C]カフェンストロールまたは[ben-^{14}C]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、水稲における植物体内運命試験が実施された。

水稲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稲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）好気的湛水土壌中運命試験

[tri5-^{14}C]カフェンストロールまたは[ben-^{14}C]カフェンストロールを、湛水状態の壌土（栃木）または埴壌土（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、好気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気的湛水土壌における推定半減期は、壌土で 25 日、埴壌土では 14 日であり、両土壌での主要分解物は B であった。B は埴壌土では 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 は土壌に吸着し土壌結合性残留物となった後、土壌微生物によりさらに分解されて最終的には CO_2 等になると考えられた。（参照 16）

（２）好気的土壌中運命試験（畑条件試験）

[tri5-^{14}C]カフェンストロールを火山灰・砂壌土（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気的土壌中運命試験が実施された。

カフェンストロールの好気的畑地土壌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。土壌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。土壌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 は土壌に吸着して土壌結合性残留物となり、土壌微生物によりさらに分解され最終的には CO_2 等になると推定された。（参照 17）

（３）土壌分解補完試験（滅菌条件、嫌気的条件、好気的振とう条件）

[tri5-^{14}C]カフェンストロールを湛水状態にした滅菌埴壌土（静岡）に乾土当たり 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壌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-^{14}C]カフェンストロールを湛水状態の埴壌土（静岡）に乾土当たり 0.38 mg/kg となるように添加し、CO_2 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、嫌気的条件における土壌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-^{14}C]カフェンストロールまたは[ben-^{14}C]カフェンストロールを湛水状態の埴壌土（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℃の好気的条件下で 7 日間暗所で振とうさせながらインキュベートし、好気的振とう条件における土壌分解補完試験が実施された。好気的振とう条件でのカフェンストロールの推定半減期は、好気的湛水条件での土壌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。好気的振とう条件での推定分解経路は、好気的湛水条件での土壌分解経路と同様な経路であると考えられた。

[ben-^{14}C]分解物 B を湛水状態の埴壌土（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 日後の土壌非抽出画分から、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壌に[tri5-^{14}C]カフェンストロールまたは[ben-^{14}C]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壌中で CO_2 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 CO_2 発生量は、栃木土壌では 1.0%TAR~2.9%TAR、静岡土壌では 4.3%TAR であった。（参照 16）

（４）土壌吸着試験

5 種類の国内土壌（シルト質埴土：宮城、軽埴土：新潟、埴壌土：静岡、壌土：岡山及び砂壌土：青森）を用いて、土壌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ので、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-^{14}C]カフェンストロールまたは[tri3-^{14}C]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/m^2、試験終了時 3.7~4.1 W/m^2、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-^{14}C]カフェンストロールまたは[tri3-^{14}C]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/m^2、蒸留水で 55.3 W/m^2）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-^{14}C]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 CO_2）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-^{14}C]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-^{14}C]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．土壌残留試験

（１）水田（湛水）条件

火山灰・壌土（栃木）及び沖積・壌土（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壌残留試験（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　土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度※	土壌	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・壌土	13.9 日	86.0 日
		沖積・壌土	8.9 日	82.4 日
圃場試験	300 g ai/ha	火山灰・壌土	7 日以内	115 日
		沖積・壌土	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・砂壌土（栃木）及び洪積・砂壌土（福岡）を用いた土壌残留試験（圃場）と火山灰・壌土（福島）、火山灰・軽埴土（静岡）及び洪積・砂壌土（福岡）を用いた土壌残留試験（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　土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度※	土壌	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・砂壌土	11 日	9.4 日
		洪積・砂壌土	4 日	3.7 日
容器内試験	2.0 mg/kg	火山灰・壌土	11 日	24.3 日
		火山灰・軽埴土	15 日	48.2 日
		洪積・砂壌土	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

水稲を用いて、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

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
	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
	体温	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、313、1,250、5,000 (経口)	5,000	－	影響なし
	睡眠延長作用	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	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

	(0.5% Tween80 水溶液)			
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 死亡例なし
		>1.97	>1.97	

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 交雑腫、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	・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	・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		・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	・尿比重上昇 ・CPK 活性低下 ・肝細胞好酸化	・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	・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・	・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）

	腰髄、腰髄背根、坐骨神経、腓骨神経）	
30 mg/kg 体重/日以上	・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	・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/日以上	・赤血球 ChE 活性低下	毒性所見なし

（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）

１１．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	・10 mg/kg 体重/日以下毒性所	・Hb、Ht 及び RBC 減少

以上	見なし	
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	・摂餌量減少 ・T.Chol 減少 ・PL 減少 ・肝絶対及び比重量減少	・摂餌量減少 ・食餌効率低下
400 ppm 以上	・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	・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	雄	1.09	11.1	108

（mg/kg 体重/日）	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）

１２．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 F_1 雄で肛門生殖突起間距離短縮等、1,000 ppm 以上投与群 F_1 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、F_2 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、F_1 雄：3.20 mg/kg 体重/日、F_1 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、F_1 雄：65.8 mg/kg 体重/日、F_1 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	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・妊娠期間短縮	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肛門生殖突起間距離短縮	・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ので、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）

１３．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
in vitro	DNA 修復試験	*Bacillus subtilis*（H17、M45 株）	0~2,000 μg/disc（+/-S9）	陰性
	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium*（TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株） *Escherichia coli*（WP2*uvrA* 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
in vivo	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	*S.typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *E.coli*（WP2*uvrA* 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	*S.typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *E.coli*（WP2*uvrA* 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

１４．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 IC_{50} 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 IC_{50} 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。

水稲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気的湛水条件下で 14~25 日、嫌気的条件下で 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・壌土及び沖積・壌土を用い、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。

水稲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 LD_{50} はラットの雌雄で 2,000 mg/kg 体重超、吸入 LC_{50} 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 LD_{50} 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 LD_{50} 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 LD_{50} 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 LD_{50} 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。

食品安全委員会農薬専門調査会は、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）	強制経口
（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-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	
					カフェントロール		カフェントロール	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稲* (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
水稲 (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
水稲* (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
水稲 (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
水稲 (玄米) 1995 年	1	210 J 投げ入れ	1	83			<0.005	<0.005
	1		1	114			<0.005	<0.005
水稲 (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% + カフェントロール 1.0%
・F：フロアブル剤 カフェントロール 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% + カフェントロール 4.2% + ベ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-kouseisyousiryou.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-siryou6.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 の水稲における吸収・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 の水稲における代謝試験：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 ヵ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 ヵ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ロ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）