

厚生労働省発生食 0908 第 6 号
令和 3 年 9 月 8 日

薬事・食品衛生審議会
会長 太田 茂 殿

厚生労働大臣 田村 憲久
(公 印 省 略)

諮問書

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 13 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

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

動物用医薬品イソオイゲノール
動物用医薬品オキシクロザニド
動物用医薬品酢酸イソ吉草酸タイロシン
動物用医薬品トリメトプリム
動物用医薬品マデュラマイシン
動物用医薬品ロベニジン
動物用医薬品及び飼料添加物バシトラシン
動物用医薬品及び飼料添加物ハロフジノン
飼料添加物カンタキサンチン
農薬クレトジム
農薬セダキサン
農薬プロパルギット
農薬ペンディメタリン
農薬メタミホップ

以上

令和3年11月1日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 村田 勝敬 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 穂山 浩

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

令和3年9月8日付け厚生労働省発生食 0908 第6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13条第1項の規定に基づくセダキサンに係る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。

セダキサン

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく新規の農薬登録申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：セダキサン[Sedaxane (ISO)]

(2) 用 途：殺菌剤

ピラゾールカルボキサミド系殺菌剤である。ミトコンドリアの電子伝達系複合体Ⅱ（コハク酸脱水素酵素）を阻害することで、菌の発芽管伸長阻害、胞子発芽阻害、菌糸生育阻害を引き起こし、殺菌作用を示すと考えられている。

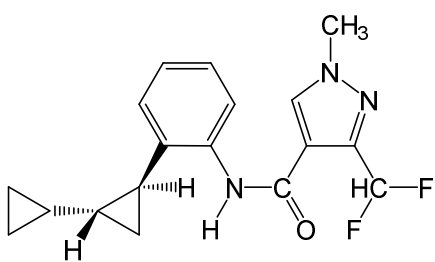
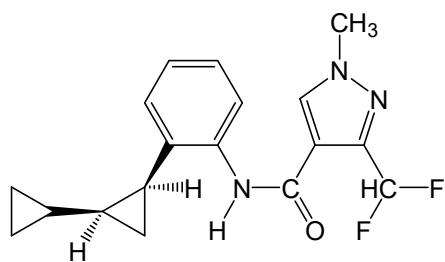
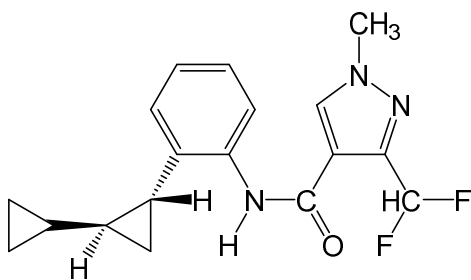
(3) 化学名及びCAS 番号

N-(2-{(1*RS*, 2*SR*)-[1, 1'-Bi(cyclopropan)]-2-yl}phenyl)-3-(difluoromethyl)-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamide (IUPAC)

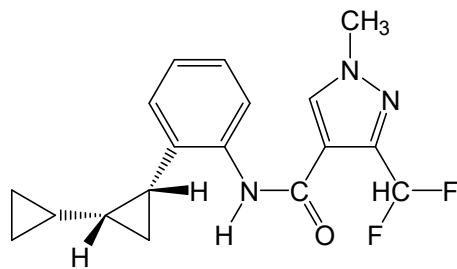
N-(2-{(1*RS*, 2*RS*)-[1, 1'-Bi(cyclopropan)]-2-yl}phenyl)-3-(difluoromethyl)-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamide (IUPAC)

1*H*-Pyrazole-4-carboxamide, *N*-[2-[1, 1'-bicyclopropyl]-2-ylphenyl]-3-(difluoromethyl)-1-methyl- (CAS : No. 874967-67-6)

(4) 構造式及び物性



trans 体



cis 体

trans 体 : 80%以上、*cis* 体 : 20%以下

分子式	$C_{18}H_{19}F_2N_3O$
分子量	331.36
水溶解度	1.4×10^{-2} g/L (25°C)
分配係数	$\log_{10}P_{ow} = 3.3$ (25°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

(1) 国内での使用方法

① 1.45%セダキサン・2.18%フルジオキシソニル・1.45%メタラキシル M フロアブル

作物名	適用	使用液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法	セダキサンを 含む農薬の 総使用回数
てんさい	苗立枯病 (ピシウム菌) 苗立枯病 (リゾクトニア菌)	乾燥種子 1 ユニット (約10万粒) 当たり原液 33 mL	は種前	1回	塗沫処理	1回

3. 代謝試験

(1) 植物代謝試験

植物代謝試験が、小麦、だいず、とうもろこし、フダンソウ及びなたねで実施されており、可食部で10%TRR^{注)}以上認められた代謝物は、代謝物I（抱合体を含む。）（フダンソウ）及び代謝物AB（抱合体を含む。）（フダンソウ及びだいず）であった。

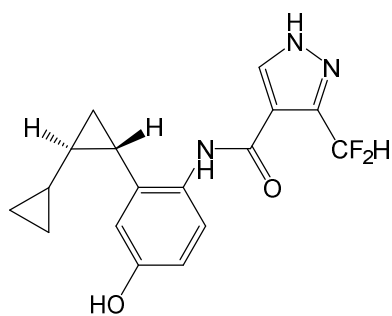
注) %TRR：総放射性残留物（TRR：Total Radioactive Residues）濃度に対する比率（%）

(2) 家畜代謝試験

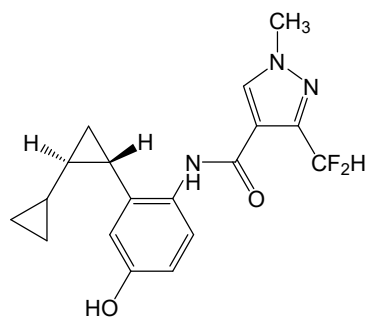
家畜代謝試験が、泌乳山羊及び産卵鶏で実施されており、可食部で10%TRR以上認められた代謝物は、代謝物B/ C（抱合体を含む。）（泌乳山羊の腎臓）、代謝物D（抱合体を含む。）（泌乳山羊の腎臓）、代謝物E（抱合体を含む。）（泌乳山羊の肝臓及び腎臓、並びに産卵鶏の肝臓及び卵黄）及び代謝物J（泌乳山羊の脂肪及び産卵鶏の卵白）であった。

【代謝物略称一覧】

略称	化学名
B	<i>N</i> -[2-[(1 <i>S</i> , 2 <i>R</i>)-2-シクロプロピルシクロプロピル]-4-ヒドロキシ-フェニル]-3-(ジフルオロメチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボキサミド
C	<i>N</i> -[2-[(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)-2-シクロプロピルシクロプロピル]-4-ヒドロキシ-フェニル]-3-(ジフルオロメチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボキサミド
D	3-(ジフルオロメチル)- <i>N</i> -[2-[(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)-2-(1-ヒドロキシシクロプロピル)シクロプロピル]フェニル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボキサミド
E	<i>N</i> -[2-[(1 <i>S</i> , 2 <i>R</i>)-2-シクロプロピルシクロプロピル]-4-ヒドロキシ-フェニル]-3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-ピラゾール-4-カルボキサミド
I	3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-ピラゾール-4-カルボキサミド
J	<i>N</i> -[2-[(1 <i>S</i> , 2 <i>R</i>)-2-シクロプロピルシクロプロピル]フェニル]-3-(ジフルオロメチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボキサミド
AB	3-(ジフルオロメチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボン酸



代謝物B



代謝物E

注) 残留試験の分析対象となっている代謝物について構造式を明記した。

4. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象物質

- ・セダキサン (*trans*体及び*cis*体)

② 分析法の概要

試料からアセトニトリル・水 (4 : 1) 混液で抽出する。塩化ナトリウム、リン酸緩衝液及び*n*-ヘキサンを加えて振とうし、アセトニトリル層を採る。グラファイトカーボン/SAX/PSA積層カラムを用いて精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

定量限界 : セダキサン *trans*体 0.005 mg/kg
 セダキサン *cis*体 0.005 mg/kg
 (*trans*体及び*cis*体の和 0.01 mg/kg)

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

5. 畜産物における推定残留濃度

本剤については、飼料として給与した作物を通じ家畜の筋肉等への移行が想定されることから、飼料の最大給与割合等から算出した飼料中の残留農薬濃度と動物飼養試験の結果を用い、以下のとおり畜産物中の推定残留濃度を算出した。

(1) 分析の概要

① 分析対象物質

- ・セダキサン (*trans*体及び*cis*体)
- ・代謝物B (抱合体を含む。)

- ・代謝物E（抱合体を含む。）

② 分析法の概要

i) セダキサン

試料からアセトニトリル・水（4：1）混液で抽出し、LC-MS/MSで定量する。

定量限界：セダキサン *trans*体 0.005 mg/kg

セダキサン *cis*体 0.005 mg/kg

（*trans*体及び*cis*体の和 0.01 mg/kg）

ii) 代謝物B（抱合体を含む。）及び代謝物E（抱合体を含む。）

試料からアセトニトリル・水（4：1）混液で抽出し、抽出液の一部を採取後、アセトニトリルを留去し、 β -グルクロニダーゼで加水分解した後、LC-MS/MSで定量する。

定量限界：代謝物B（抱合体を含む。） 0.01 mg/kg

代謝物E（抱合体を含む。） 0.01 mg/kg

（2）家畜残留試験（動物飼養試験）

① 乳牛を用いた残留試験

乳牛（ホルスタイン・フリーシアン種、3頭/群）に対して、飼料中濃度として0.11、0.54及び2.2 ppmに相当する量のセダキサンを含むカプセルを28日間にわたり強制経口投与し、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるセダキサン、代謝物B（抱合体を含む。）及び代謝物E（抱合体を含む。）の濃度をLC-MS/MSで測定した。乳については、投与前日から投与1、2、3、5、7、10、14、17、21、24及び28日後に1日2回搾乳し、それぞれ測定した。結果は表1を参照。

表 1. 乳牛の試料中の残留濃度 (mg/kg)

		0.11 ppm 投与群	0.54 ppm 投与群	2.2 ppm 投与群
筋肉	セダキサン	—	—	<0.01(最大) <0.01(平均)
	代謝物 B*	—	—	<0.01(最大) <0.01(平均)
	代謝物 E*	—	—	<0.01(最大) <0.01(平均)
脂肪	セダキサン	—	—	<0.01(最大) <0.01(平均)
	代謝物 B*	—	—	<0.01(最大) <0.01(平均)
	代謝物 E*	—	—	<0.01(最大) <0.01(平均)
肝臓	セダキサン	<0.01(最大) <0.01(平均)	<0.01(最大) <0.01(平均)	<0.01(最大) <0.01(平均)
	代謝物 B*	<0.01(最大) <0.01(平均)	<0.01(最大) <0.01(平均)	<0.01(最大) <0.01(平均)
	代謝物 E*	<0.01(最大) <0.01(平均)	<0.01(最大) <0.01(平均)	0.03(最大) 0.02(平均)
腎臓	セダキサン	<0.01(最大) <0.01(平均)	<0.01(最大) <0.01(平均)	<0.01(最大) <0.01(平均)
	代謝物 B*	<0.01(最大) <0.01(平均)	<0.01(最大) <0.01(平均)	<0.01(最大) <0.01(平均)
	代謝物 E*	<0.01(最大) <0.01(平均)	<0.01(最大) <0.01(平均)	0.02(最大) 0.01(平均)
乳 ^{注)}	セダキサン	<0.01(平均)	<0.01(平均)	<0.01(平均)
	代謝物 B*	<0.01(平均)	<0.01(平均)	<0.01(平均)
	代謝物 E*	<0.01(平均)	<0.01(平均)	<0.01(平均)

定量限界：セダキサン *trans*体及び*cis*体の合計として0.01 mg/kg、代謝物B（抱合体を含む。）及び代謝物E（抱合体を含む。） 0.01 mg/kg

*：代謝物B及び代謝物Eは、抱合体を含む。

—：分析せず

注）投与期間中に採取した乳中の濃度を1頭ずつ別々に算出し、その平均値を求めた。

上記の結果に関連して、JMPRは肉牛及び乳牛のMDB^{注1)}をそれぞれ0.199及び0.168 ppm、STMR dietary burden^{注2)}をそれぞれ0.169及び0.136 ppmと評価している。

注1) 最大飼料由来負荷 (Maximum Dietary Burden : MDB) : 飼料として用いられる全ての飼料品目に農薬が残留基準まで残留していると仮定した場合に、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる最大濃度。飼料中濃度として表示される。

注2) 平均的飼料由来負荷 (STMR dietary burden 又は mean dietary burden) : 飼料として用いられる全ての飼料品目に農薬が平均的に残留していると仮定した場合に (作物残留試験から得られた残留濃度の中央値を試算に用いる)、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる最大濃度。飼料中濃度として表示される。

② 産卵鶏を用いた代謝試験

産卵鶏を用いた残留試験は実施されていないが、異なる部位を¹⁴Cで標識した2種類の放射性同位体セダキサン ([ピラゾール-5-¹⁴C] セダキサン及び[フェニル-U-¹⁴C]セダキサン、*trans*体 : *cis*体=6 : 1) を用いた代謝試験が実施されている。

産卵鶏 (雌5羽/群) に対して、飼料中濃度として20 ppmに相当する量の¹⁴Cセダキサンを含むゼラチンカプセルを14日間にわたり強制経口投与し、最終投与12時間後に採取した筋肉、脂肪、肝臓及び鶏卵に含まれるTRR及び各残留物の濃度を測定した。その結果、セダキサンは、脂肪で最大0.007 mg eq/kg^{注1)}であった。10%TRR以上の代謝物のうち、代謝物Jは、いずれの試料中においても0.001 mg eq/kg以下であった。代謝物E (抱合体を含む。) は、肝臓と卵黄のみで検出され、その濃度は、0.031~0.036 mg eq/kg (肝臓) 及び0.009~0.013 mg eq/kg (卵黄) であった。

注1) mg eq/kg : 親化合物セダキサンに換算した濃度 (mg/kg)

JMPRは、産卵鶏のMDBを0.023 ppm、STMR dietary burdenを0.012 ppmと評価している。以上から、JMPRは飼料作物を通じて家きんにセダキサンが残留する可能性はほとんどないと評価している。

(3) 推定残留濃度

MDB 及び STMR dietary burden と家畜残留試験の結果から、MDB 値においては、セダキサン及び代謝物の残留はほとんどないと推定された。そのため、牛を含む陸棲哺乳類に属する動物の最大残留濃度を定量限界値の0.01 mg/kgとし、平均的な残留濃度(STMR)を0 mg/kgとした。また、家きんについても代謝試験の結果から、最大残留濃度を定量限界値の0.01 mg/kgとし、STMRを0 mg/kgとした。

6. ADI 及び ARfD 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、食品安全委員会あて意見を求めたセダキサンに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

(1) ADI

無毒性量 : 11 mg/kg 体重/day
(動物種) 雄ラット

(投与方法) 混餌
(試験の種類) 慢性毒性試験/発がん性併合試験
(期間) 2年間
安全係数：100
ADI：0.11 mg/kg 体重/day

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において子宮腺癌の発生頻度、マウスを用いた80週間発がん性試験において肝腫瘍の発生頻度が増加したが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

(2) ARfD
無毒性量：30 mg/kg 体重
(動物種) ラット
(投与方法) 単回強制経口
(試験の種類) 急性神経毒性試験
安全係数：100
ARfD：0.3 mg/kg 体重

7. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価が行われ、2012年にADI及びARfDが設定されている。国際基準は小麦、大麦等に設定されている。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国において小麦、ばれいしょ等に、カナダにおいて大麦、なたね等に、EUにおいてとうもろこし、ばれいしょ等に、豪州において穀類、畜産物等に基準値が設定されている。

8. 基準値案

(1) 残留の規制対象

セダキサン (*cis* 体) 及びセダキサン (*trans* 体) とする。

農産物については、植物代謝試験の結果、可食部において10%TRRを超える代謝物として代謝物I (抱合体を含む。) 及び代謝物AB (抱合体を含む。) が認められたが、0.01 mg eq/kg未満の低い残留濃度であったことから、残留の規制対象には代謝物を含めずセダキサンのみとする。

畜産物については、家畜代謝試験で10%TRRを超える代謝物として、代謝物B/C (抱合体を含む。)、代謝物D (抱合体を含む。)、代謝物E (抱合体を含む。) 及び代謝物Jが認められているが、牛の飼養試験における代謝物B (抱合体を含む。) 及び代謝物E (抱合体を含む。) の測定結果に加え家畜代謝試験の各代謝物の残留濃度より、MDB相当の飼料中濃度では代謝物の残留はほとんどないと推定されたことから、残留の規制対象には代謝物を含めず、セダキサンのみとする。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価対象

セダキサン (*cis* 体) 及びセダキサン (*trans* 体) とする。

農産物については、植物代謝試験において、だいで代謝物AB (抱合体を含む。) が認められたが、この代謝物は遊離体、アスパラギン酸抱合体及び糖抱合体として存在し、一番多い糖抱合体 (12.4%TRR) においても残留濃度は0.01 mg eq/kg未満であった。また、フダンソウにおいて10%TRRを超える代謝物として代謝物I (抱合体を含む。) 及び代謝物AB (抱合体を含む。) が認められたが、残留濃度はどちらも0.01 mg eq/kg未満であった。

畜産物については、乳牛を用いた飼養試験において代謝物B (抱合体を含む。) 及び代謝物E (抱合体を含む。) が測定されたが、定量限界以上の検出が認められたのは、飼料中最大濃度投与群で肝臓及び腎臓において代謝物E (抱合体を含む。) のみであり、MDB相当の飼料中濃度での残留は0.01 mg/kgよりはるかに低いと推定された。また、他の10%TRR以上検出された代謝物についても家畜代謝試験における残留濃度から、MDB値相当の飼料中濃度では0.01 mg/kgよりはるかに低いと推定された。

以上の結果より、農産物及び畜産物の代謝物の残留濃度は十分低いと考えられることから、JMPRの評価において暴露評価対象物質は親化合物のみとしていることも考慮し、暴露評価対象物質はセダキサンのみとする。

なお、食品安全委員会は食品健康影響評価において、農産物中の暴露評価対象物質を、セダキサン (親化合物のみ) としている。

(4) 暴露評価

① 長期暴露評価

1日当たり摂取する農薬等の量の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。

	TMDI／ADI (%) ^{注)}
国民全体（1 歳以上）	0.1
幼小児（1～6 歳）	0.3
妊婦	0.1
高齢者（65 歳以上）	0.1

注）各食品の平均摂取量は、平成 17～19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

< 参考 >

	EDI／ADI (%) ^{注)}
国民全体（1 歳以上）	0.01
幼小児（1～6 歳）	0.03
妊婦	0.01
高齢者（65 歳以上）	0.01

注）各食品の平均摂取量は、平成 17～19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

EDI 試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

② 短期暴露評価

各食品の短期推定摂取量（ESTI）を算出したところ、国民全体（1歳以上）、幼小児（1～6歳）のそれぞれにおける摂取量は急性参照用量（ARfD）を超えていない^{注)}。詳細な暴露評価は別紙4-1及び4-2参照。

注）作物残留試験における最高残留濃度（HR）又は中央値（STMR）を用い、平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査及び平成22年度の厚生労働科学研究の結果に基づきESTIを算出した。

セダキサンの作物残留試験一覧表（国内）

農作物	試験 圃場数	試験条件				各化合物の残留濃度の 合計 (mg/kg) ^{注1)}	各化合物の残留濃度 (mg/kg) 【セダキサン(<i>trans</i> 体)/セダキサン(<i>cis</i> 体)】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
てんさい (根部)	2	1.45%フロアブル	原液 33 mL 100,000粒 塗沫処理	1	203	圃場A:<0.01	圃場A:<0.005/<0.005
					195	圃場B:<0.01	圃場B:<0.005/<0.005

注1) セダキサン (*trans*体) 及びセダキサン (*cis*体) の合計濃度を示した。
表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付している。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	国/地域 基準値 ppm	
小麦	0.01	0.01		0.01		
大麦	0.01	0.01		0.01		
ライ麦	0.01	0.01		0.01		
とうもろこし	0.01			0.01		
そば	0.01			0.01		
その他の穀類	0.01	0.01		0.01		
大豆	0.01	0.01		0.01		
小豆類	0.01			0.01		
えんどう	0.01			0.01		
そら豆	0.01			0.01		
その他の豆類	0.01			0.01		
ばれいしょ	0.02	0.02		0.02		
てんさい	0.01		申			<0.01,<0.01 ※1
その他の野菜	0.01			0.01		
なたね	0.01	0.01		0.01		
その他のオイルシード	0.01			0.01		
牛の筋肉	0.01	0.01		0.01		
豚の筋肉	0.01	0.01		0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.01	0.01		0.01		
牛の脂肪	0.01	0.01		0.01		
豚の脂肪	0.01	0.01		0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.01	0.01		0.01		
牛の肝臓	0.01	0.01		0.01		
豚の肝臓	0.01	0.01		0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.01	0.01		0.01		
牛の腎臓	0.01	0.01		0.01		
豚の腎臓	0.01	0.01		0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.01	0.01		0.01		
牛の食用部分	0.01	0.01		0.01		
豚の食用部分	0.01	0.01		0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.01	0.01		0.01		
乳	0.01	0.01		0.01		
鶏の筋肉	0.01	0.01		0.01		
その他の家きんの筋肉	0.01	0.01		0.01		
鶏の脂肪	0.01	0.01		0.01		
その他の家きんの脂肪	0.01	0.01		0.01		
鶏の肝臓	0.01	0.01		0.01		
その他の家きんの肝臓	0.01	0.01		0.01		
鶏の腎臓	0.01	0.01		0.01		
その他の家きんの腎臓	0.01	0.01		0.01		
鶏の食用部分	0.01	0.01		0.01		
その他の家きんの食用部分	0.01	0.01		0.01		
鶏の卵	0.01	0.01		0.01		
その他の家きんの卵	0.01	0.01		0.01		

申請(国内における登録、承認等の申請、インポート・トランス申請)以外の理由により本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、国内で農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。

※1 使用方法から残留しないことが合理的に明らかと考えられるため、2例の作物残留試験成績から基準値0.01 ppmを設定する。

セダキサンの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に 用いた数値 (ppm)	国民全体 (1歳以上) TMDI	国民全体 (1歳以上) EDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	幼小児 (1～6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
小麦	0.01	0	0.6	0.0	0.4	0.0	0.7	0.0	0.5	0.0
大麦	0.01	0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
ライ麦	0.01	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
とうもろこし	0.01	0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
そば	0.01	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の穀類	0.01	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
大豆	0.01	0	0.4	0.0	0.2	0.0	0.3	0.0	0.3	0.0
小豆類	0.01	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
えんどう	0.01	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
そら豆	0.01	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の豆類	0.01	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ばれいしょ	0.02	0.01	0.8	0.4	0.7	0.3	0.8	0.4	0.7	0.4
てんさい	0.01	0.01	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.3	0.3
その他の野菜	0.01	0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
なたね	0.01	0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
その他のオイルシード	0.01	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
陸棲哺乳類の肉類	0.01	筋肉 0 脂肪 0	0.6	0.0	0.4	0.0	0.6	0.0	0.4	0.0
陸棲哺乳類の食用部分 (肉類除く)	0.01	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
陸棲哺乳類の乳類	0.01	0	2.6	0.0	3.3	0.0	3.6	0.0	2.2	0.0
家さんの肉類	0.01	0	0.2	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0
家さんの卵類	0.01	0	0.4	0.0	0.3	0.0	0.5	0.0	0.4	0.0
計			6.3	0.7	6.1	0.6	7.6	0.8	5.5	0.7
ADI比 (%)			0.1	0.01	0.3	0.03	0.1	0.01	0.1	0.01

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

TMDI試算法: 基準値案×各食品の平均摂取量

EDI: 推定1日摂取量 (Estimated Daily Intake)

EDI試算法: 作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

国際基準を参照したものについては、JMPRの評価に用いられた残留試験データを用いてEDI試算をした。なお、JMPRでは、とうもろこし及びばれいしょのSTMRをそれぞれ0 mg/kg及び0.01 mg/kgとしているが、他の国際基準を参照した食品については、残留がないと判断しているため、0 mg/kgとして暴露評価を行った。

「陸棲哺乳類の肉類」については、TMDI試算では、牛・豚・その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉、脂肪の摂取量にその範囲の基準値案で最も高い値を乗じた。また、EDI試算では、畜産物中の平均的な残留農薬濃度を用い、摂取量の筋肉及び脂肪の比率をそれぞれ80%、20%として試算した。

セダキサンの推定摂取量（短期）：国民全体(1歳以上)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値案 (ppm)	評価に用いた 数値 (ppm)	ESTI (μ g/kg 体重/day)	ESTI/ARfD (%)
小麦	小麦	0.01	○ 0	0.0	0
大麦	大麦	0.01	○ 0	0.0	0
	麦茶	0.01	○ 0	0.0	0
とうもろこし	スイートコーン	0.01	○ 0.01	0.1	0
そば	そば	0.01	○ 0	0.0	0
大豆	大豆	0.01	○ 0	0.0	0
小豆類	いんげん	0.01	○ 0	0.0	0
ばれいしょ	ばれいしょ	0.02	○ 0.018	0.2	0
その他の野菜	ずいき	0.01	○ 0	0.0	0
	もやし	0.01	○ 0	0.0	0
	れんこん	0.01	○ 0	0.0	0
	そら豆（生）	0.01	○ 0	0.0	0

ESTI：短期推定摂取量 (Estimated Short-Term Intake)

ESTI/ARfD(%)の値は、有効数字1桁（値が100を超える場合は有効数字2桁）とし四捨五入して算出した。

○：作物残留試験における最高残留濃度（HR）又は中央値（STMR）を用いて短期摂取量を推計した。

国際基準を参照したものについては、JMPRの評価に用いられた残留試験データを用いてESTI試算をした。なお、JMPRでは、スイートコーン及びばれいしょのHRをそれぞれ0.01 mg/kg及び0.018 mg/kgとしているが、他の食品については、残留がないと判断しているため、0 mg/kgとして暴露評価を行った。

セダキサンの推定摂取量（短期）：幼小児（1～6歳）

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値案 (ppm)	評価に用いた 数値 (ppm)	ESTI (μ g/kg 体重 /day)	ESTI/ARfD (%)
小麦	小麦	0.01	○ 0	0.0	0
大麦	大麦	0.01	○ 0	0.0	0
	麦茶	0.01	○ 0	0.0	0
とうもろこし	スイートコーン	0.01	○ 0.01	0.2	0
大豆	大豆	0.01	○ 0	0.0	0
ばれいしょ	ばれいしょ	0.02	○ 0.018	0.4	0
その他の野菜	もやし	0.01	○ 0	0.0	0
	れんこん	0.01	○ 0	0.0	0

ESTI：短期推定摂取量（Estimated Short-Term Intake）

ESTI/ARfD(%)の値は、有効数字1桁（値が100を超える場合は有効数字2桁）とし四捨五入して算出した。

○：作物残留試験における最高残留濃度（HR）又は中央値（STMR）を用いて短期摂取量を推計した。

国際基準を参照したものについては、JMPRの評価に用いられた残留試験データを用いてESTI試算をした。なお、JMPRでは、スイートコーン及びばれいしょのHRをそれぞれ0.01 mg/kg及び0.018 mg/kgとしているが、他の食品については、残留がないと判断しているため、0 mg/kgとして暴露評価を行った。

(参考)

これまでの経緯

平成25年10月24日	インポートトレランス申請（ばれいしょ）
平成26年 1月30日	厚生労働大臣から食品安全委員会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26年12月16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27年 3月13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
平成27年 9月18日	残留農薬基準告示
令和 2年 8月 3日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：てんさい）
令和 2年11月11日	厚生労働大臣から食品安全委員会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
令和 3年 3月16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
令和 3年 9月 8日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
令和 3年 9月 7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]

○ 穂山	浩	学校法人星薬科大学薬学部薬品分析化学研究室教授
石井	里枝	埼玉県衛生研究所副所長（兼）食品微生物検査室長
井之上	浩一	学校法人立命館立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室教授
大山	和俊	一般財団法人残留農薬研究所化学部長
折戸	謙介	学校法人麻布獣医学園理事（兼）麻布大学獣医学部生理学教授
加藤	くみ子	学校法人北里研究所北里大学薬学部分析化学教室教授
魏	民	公立大学法人大阪大阪市立大学大学院医学研究科 環境リスク評価学准教授
佐藤	洋	国立大学法人岩手大学農学部共同獣医学科比較薬理毒性学研究室教授
佐野	元彦	国立大学法人東京海洋大学学術研究院海洋生物資源学部門教授
須恵	雅之	学校法人東京農業大学応用生物科学部農芸化学科 生物有機化学研究室准教授
瀧本	秀美	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所栄養疫学・食育研究部長
中島	美紀	国立大学法人金沢大学ナノ生命科学研究所 薬物代謝安全性学研究室教授
永山	敏廣	学校法人明治薬科大学薬学部特任教授
根本	了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
野田	隆志	一般社団法人日本植物防疫協会信頼性保証室付技術顧問
二村	睦子	日本生活協同組合連合会常務執行役員

(○：部会長)

答申（案）

セダキサン

今回基準値を設定するセダキサンとは、セダキサン（*cis*体）及びセダキサン（*trans*体）の和をいう。

食品名	残留基準値 ppm
小麦	0.01
大麦	0.01
ライ麦	0.01
とうもろこし	0.01
そば	0.01
その他の穀類 ^{注1)}	0.01
大豆	0.01
小豆類 ^{注2)}	0.01
えんどう	0.01
そら豆	0.01
その他の豆類 ^{注3)}	0.01
ばれいしょ	0.02
てんさい	0.01
その他の野菜 ^{注4)}	0.01
なたね	0.01
その他のオイルシード ^{注5)}	0.01
牛の筋肉	0.01
豚の筋肉	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注6)} の筋肉	0.01
牛の脂肪	0.01
豚の脂肪	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.01
牛の肝臓	0.01
豚の肝臓	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.01
牛の腎臓	0.01
豚の腎臓	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.01
牛の食用部分 ^{注7)}	0.01
豚の食用部分	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.01
乳	0.01
鶏の筋肉	0.01
その他の家きん ^{注8)} の筋肉	0.01
鶏の脂肪	0.01
その他の家きんの脂肪	0.01

食品名	残留基準値 ppm
鶏の肝臓	0.01
その他の家きんの肝臓	0.01
鶏の腎臓	0.01
その他の家きんの腎臓	0.01
鶏の食用部分	0.01
その他の家きんの食用部分	0.01
鶏の卵	0.01
その他の家きんの卵	0.01

注1) 「その他の穀類」とは、穀類のうち、米（玄米をいう。）、小麦、大麦、ライ麦、とうもろこし及びそば以外のものをいう。

注2) 「小豆類」には、いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタピア豆、バター豆、ペギア豆、ホホワイト豆、ライマ豆及びレンズ豆を含む。

注3) 「その他の豆類」とは、豆類のうち、大豆、小豆類、えんどう、そら豆、らっかせい及びスパイス以外のものをいう。

注4) 「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょうが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。

注5) 「その他のオイルシード」とは、オイルシードのうち、ひまわりの種子、ごまの種子、べにばなの種子、綿実、なたね及びスパイス以外のものをいう。

注6) 「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注7) 「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

注8) 「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。

府 食 第 116 号
令和 3 年 3 月 16 日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤 洋
(公 印 省 略)

食品健康影響評価の結果の通知について

令和 2 年 11 月 11 日付け厚生労働省発生食 1111 第 5 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたセダキサンのに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりです。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

セダキサンの許容一日摂取量を 0.11 mg/kg 体重/日、急性参照用量を 0.3 mg/kg 体重と設定する。

別 添

農薬評価書

セダキサン (第2版)

2021年3月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 食品安全委員会農薬第三専門調査会専門委員名簿.....	6
○ 要 約.....	7
I. 評価対象農薬の概要.....	8
1. 用途.....	8
2. 有効成分の一般名.....	8
3. 化学名.....	8
4. 分子式.....	8
5. 分子量.....	8
6. 構造式.....	9
7. 開発の経緯.....	9
II. 安全性に係る試験の概要.....	10
1. 動物体内運命試験.....	10
(1) ラット.....	10
(2) ヤギ.....	17
(3) ニワトリ.....	18
2. 植物体内運命試験.....	19
(1) とうもろこし.....	19
(2) 春小麦.....	19
(3) だいず.....	20
(4) フダンソウ.....	21
(5) カノーラ.....	21
3. 土壌中運命試験.....	22
(1) 好氣的土壌中運命試験①.....	22
(2) 好氣的土壌中運命試験②.....	22
(3) 好氣的土壌中運命試験③.....	23
(4) 好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験.....	24
(5) 土壌吸脱着試験.....	24
4. 水中運命試験.....	25
(1) 加水分解試験.....	25
(2) 水中光分解試験.....	25
5. 土壌残留試験.....	26

6. 作物等残留試験.....	26
(1) 作物残留試験.....	26
(2) 畜産物残留試験（乳牛）.....	27
7. 一般薬理試験.....	27
8. 急性毒性試験.....	27
(1) 急性毒性試験.....	27
(2) 急性神経毒性試験（ラット）.....	28
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	28
10. 亜急性毒性試験.....	29
(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）.....	29
(2) 13 週間亜急性毒性試験（ラット）.....	29
(3) 28 日間亜急性毒性試験（マウス）.....	30
(4) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）.....	31
(5) 13 週間亜急性毒性試験（イヌ）.....	31
(6) 4 週間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料＞.....	31
(7) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）.....	31
(8) 28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）.....	32
(9) 28 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 AB）.....	32
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	33
(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）.....	33
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）.....	33
(3) 80 週間発がん性試験（マウス）.....	35
12. 生殖発生毒性試験.....	36
(1) 2 世代繁殖試験（ラット）.....	36
(2) 発生毒性試験（ラット）.....	37
(3) 発生毒性試験（ウサギ）.....	37
(4) 発生毒性試験（ウサギ、代謝物 AB）.....	38
13. 遺伝毒性試験.....	38
14. その他の試験.....	40
(1) 28 日間亜急性毒性試験（異性体比較試験）（ラット）.....	40
(2) 子宮腫瘍の発生機序検討試験.....	44
(3) 肝臓腫瘍の発生機序検討試験.....	47
(4) 甲状腺ペルオキシダーゼ活性への影響検討試験（ラット）.....	58
(5) 28 日間免疫毒性試験（マウス）.....	58
Ⅲ. 食品健康影響評価.....	59
・別紙 1：代謝物/分解物/原体混在物略称.....	66

▪ 別紙 2 : 検査値等略称.....	68
▪ 別紙 3 : 作物残留試験成績—国内	70
▪ 別紙 4 : 作物残留試験成績—海外.....	71
▪ 参照.....	72

＜審議の経緯＞

－第1版関係－

2013年 10月 24日 インポートトレランス設定の要請（ばれいしょ）
2014年 1月 30日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0130 第2号）
2014年 2月 3日 関係書類の接受（参照 1～61）
2014年 2月 17日 第503回食品安全委員会（要請事項説明）
2014年 6月 6日 第34回農薬専門調査会評価第二部会
2014年 7月 16日 第35回農薬専門調査会評価第二部会
2014年 8月 7日 第36回農薬専門調査会評価第二部会
2014年 9月 11日 第112回農薬専門調査会幹事会
2014年 9月 30日 第531回食品安全委員会（報告）
2014年 10月 1日 から10月30日まで 国民からの意見・情報の募集
2014年 12月 3日 第117回農薬専門調査会幹事会
2014年 12月 10日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2014年 12月 16日 第542回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 62）
2015年 9月 18日 残留農薬基準告示（参照 63）

－第2版関係－

2020年 8月 3日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：てんさい）
2020年 11月 11日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 1111 第5号）、関係書類の授受（参照 64～89）
2020年 11月 17日 第797回食品安全委員会（要請事項説明）
2021年 1月 18日 第7回農薬第三専門調査会
2021年 3月 8日 農薬第三専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2021年 3月 16日 第808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＞

（2015年6月30日まで）	（2018年7月1日から）
熊谷 進（委員長）	佐藤 洋（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）	山本茂貴（委員長代理）
山添 康（委員長代理）	川西 徹
三森国敏（委員長代理）	吉田 緑
石井克枝	香西みどり

上安平冽子
村田容常

堀口逸子
吉田 充

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2014 年 3 月 31 日まで)

・幹事会

納屋聖人（座長）	上路雅子	松本清司
西川秋佳*（座長代理）	永田 清	山手丈至**
三枝順三（座長代理**）	長野嘉介	吉田 緑
赤池昭紀	本間正充	

・評価第一部会

上路雅子（座長）	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀（座長代理）	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑（座長）	栗形麻樹子	藤本成明
松本清司（座長代理）	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充

・評価第三部会

三枝順三（座長）	小野 敦	永田 清
納屋聖人（座長代理）	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一

・評価第四部会

西川秋佳*（座長）	川口博明	根本信雄
長野嘉介（座長代理*； 座長**）	代田眞理子	森田 健
山手丈至（座長代理**）	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		*：2013 年 9 月 30 日まで
		**：2013 年 10 月 1 日から

(2016 年 3 月 31 日まで)

・幹事会

西川秋佳（座長）	小澤正吾	林 真
納屋聖人（座長代理）	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑*

・評価第一部会

上路雅子（座長）	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀（座長代理）	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		

・評価第二部会

吉田 緑（座長）＊	腰岡政二	本間正充
松本清司（座長代理）	佐藤 洋	根岸友恵
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	細川正清	吉田 充
栗形麻樹子		

・評価第三部会

三枝順三（座長）	高木篤也	中山真義
納屋聖人（座長代理）	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦

・評価第四部会

西川秋佳（座長）	佐々木有	本多一郎
長野嘉介（座長代理）	代田眞理子	森田 健
井上 薫**	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

*：2015年6月30日まで

**：2015年9月30日まで

<食品安全委員会農薬第三専門調査会専門委員名簿>

(2020年4月1日から)

松本清司（座長）	栗形麻樹子	山本雅子
平林容子（座長代理）	古武弥一郎	若栗 忍
小澤正吾	中島美紀	渡邊栄喜
久野壽也	山手丈至	

<第7回農薬第三専門調査会専門参考人名簿>

八田稔久（金沢医科大学医学部教授）

増村健一（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター 変異遺伝部第三室長）

義澤克彦（武庫川女子大学食物栄養科学部食創造科学科教授）

要 約

ピラゾールカルボキサミド系殺菌剤である「セダキサン」(CAS No. 87497-67-6)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。第2版の改訂に当たっては、リスク管理機関から、急性毒性試験(ラット)、遺伝毒性試験、作物残留試験(てんさい)の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(春小麦、だいず等)、作物等残留、急性神経毒性(ラット)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、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)、遺伝毒性等である。

各種毒性試験結果から、セダキサン投与による影響は、主に体重(増加抑制)、摂餌量減少及び肝臓(重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等)に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において子宮腺癌の発生頻度、マウスを用いた80週間発がん性試験において肝腫瘍の発生頻度が増加したが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。また、発生機序検討試験の結果から、セダキサンによる肝腫瘍発生機序のヒトへの外挿性は低いと考えられた。

各種試験結果から、農産物中のばく露評価対象物質をセダキサン(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の11 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0.11 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量(ADI)と設定した。

また、セダキサンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の30 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.3 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：セダキサン

英名：sedaxane (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：トランス体； 2'-[(1*RS*,2*SR*)-1,1'-ビシクロプロパ-2-イル]-3-(ジフルオロメチル)-1-メチルピラゾール-4-カルボキシアニリド

シス体； 2'-[(1*RS*,2*RS*)-1,1'-ビシクロプロパ-2-イル]-3-(ジフルオロメチル)-1-メチルピラゾール-4-カルボキシアニリド

英名：トランス体； 2'-[(1*RS*,2*SR*)-1,1'-bicycloprop-2-yl]-3-(difluoromethyl)-1-methylpyrazole-4-carboxanilide

シス体； 2'-[(1*RS*,2*RS*)-1,1'-bicycloprop-2-yl]-3-(difluoromethyl)-1-methylpyrazole-4-carboxanilide

CAS (No. 87497-67-6)

和名：1*H*-ピラゾール-4-カルボキシアミド, *N*-[2-[1,1'-ビシクロプロピル]-2-イルフェニル]-3-(ジフルオロメチル)-1-メチル

英名：1*H*-pyrazole-4-carboxamide, *N*-[2-[1,1'-bicyclopropyl]-2-ylphenyl]-3-(difluoromethyl)-1-methyl

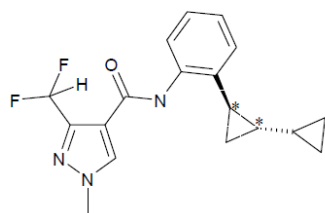
4. 分子式

C₁₈H₁₉F₂N₃O

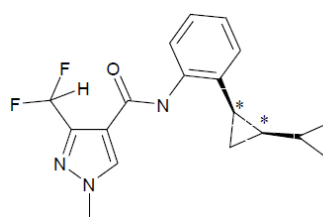
5. 分子量

331.4

6. 構造式



トランス体



シス体

トランス体：シス体比 81～85：10～15

7. 開発の経緯

セダキサンは、シンジェンタ社により開発されたピラゾールカルボキサミド系殺菌剤である。コハク酸脱水素酵素阻害剤であり、TCA サイクルを阻害して殺菌効果を示すと考えられている。セダキサンはシス・トランス異性体を有し、両異性体とも殺菌効果を示す。国際基準がばれいしょ、菜種等に、米国でばれいしょ、らっかせい等に、そのほか欧州、カナダ及び豪州で基準が設定されている。

第2版では、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：てんさい）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験〔II. 1～4〕は、セダキサンのピラゾール環の 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr- ^{14}C]セダキサン」という。）及びフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]セダキサン」という。）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比放射能（質量放射能）からセダキサンに換算した値（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）を示した。

代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

（1）ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 11 匹）に、[pyr- ^{14}C]セダキサンを 1 mg/kg 体重（以下〔1.〕において「低用量」という。）又は 80 mg/kg 体重（以下〔1.〕において「高用量」という。）で単回経口投与して、投与後 72 時間の血中濃度推移が検討された。

血漿及び全血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

血漿及び全血中における $T_{\max}$ 、 $C_{\max}$ 及び $T_{1/2}$ に雌雄間で顕著な差異は認められなかった。（参照 2）

表 1 血漿及び全血中薬物動態学的パラメータ

投与方法		単回経口			
投与量		1 mg/kg 体重		80 mg/kg 体重	
性別		雄	雌	雄	雌
血漿	$T_{\max}$ (hr)	1	1.5	5	6
	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/g}$)	0.106	0.110	10.6	12.4
	$T_{1/2}$ 消失相 (hr)	22.7	24.9	28.8	23.3
	AUC_{0-72} (hr $\cdot$ $\mu\text{g/g}$)	1.66	1.63	234	192
全血	$T_{\max}$ (hr)	1	1.5	5	4
	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/g}$)	0.071	0.075	9.04	9.60
	$T_{1/2}$ 消失相 (hr)	39.9	33.9	31.6	20.7
	AUC_{0-72} (hr $\cdot$ $\mu\text{g/g}$)	1.46	1.30	197	158

b. 吸収率

排泄試験〔1.（1）④c. 及び d.〕で得られた投与後 48 時間までの胆汁、尿、カーカス¹及びケージ洗浄液中の放射能の合計から、吸収率は、低用量群で少なくとも 87.4%、高用量群で少なくとも 87.1%と算出された。（参照 4、5）

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

② 分布

a. 単回投与①

排泄試験 [1. (1)④b.] で得られた投与 168 時間後の臓器及び組織を試料として、体内分布が検討された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

臓器及び組織中の残留放射能濃度は、いずれの投与群の雌雄とも肝臓で最も高かった。ほかに、高用量群の雄では、甲状腺、腎臓、脾臓及び肺で残留放射能濃度が認められたが、その他の臓器、組織及び血液中からは検出されなかった。

(参照 3)

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	性別	投与 168 時間後
1 mg/kg 体重	雄	肝臓(0.020)、腎臓(0.006)、全血(0.003)
	雌	肝臓(0.008)、腎臓(0.003)
80 mg/kg 体重	雄	肝臓(1.34)、甲状腺(0.84)、腎臓(0.48)、脾臓(0.15) 、肺(0.14)
	雌	肝臓(1.01)、腎臓(0.32)、全血(0.15)

b. 単回投与②

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[pyr-¹⁴C]セダキサンを低用量又は高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 3 に示されている。

臓器及び組織中の分布に雌雄間で顕著な差は認められず、臓器及び組織中の残留放射能は 0.1～3.2 日の半減期で減衰した。

肝臓及び腎臓で高い濃度が認められたほか、低用量群では脾臓、副腎及び脂肪に、高用量群では、脂肪、脾臓、副腎及び甲状腺に高い濃度が認められた。（参照 6）

表 3 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	性別	T _{max} 付近*	投与 96 時間後
1 mg/kg 体重	雄	消化管(5.37)、肝臓(1.10)、副腎(0.245)、腎臓(0.208)、脾臓(0.162)、腎脂肪(0.124)、肺(0.086)、血漿(0.079)、甲状腺(0.077)、心臓(0.073)	肝臓(0.025)、消化管(0.013)、腎臓(0.006)、血漿(0.004)、肺(0.002)、脾臓(0.001)、精巣(0.001)、心臓(0.001)
	雌	消化管(5.92)、肝臓(1.03)、脾臓(0.323)、脾臓(0.317)、副腎(0.312)、腎脂肪(0.295)、腎臓(0.227)、甲状腺(0.155)、肺(0.129)、卵巣(0.120)	消化管(0.017)、肝臓(0.014)、腎臓(0.004)、全血(0.002)
80 mg/kg 体重	雄	消化管(605)、肝臓(71.7)、腎脂肪(62.7)、脾臓(47.1)、腎臓(35.2)、副腎(32.4)、胸腺(28.5)、甲状腺(19.4)、心臓(18.9)、肺(18.5)	肝臓(2.85)、消化管(1.60)、甲状腺(1.05)、腎臓(0.59)、全血(0.38)、肺(0.19)、心臓(0.14)、筋肉(0.06)
	雌	消化管(296)、腎脂肪(108)、甲状腺(79.0)、脾臓(65.7)、副腎(65.5)、肝臓(64.6)、卵巣(46.0)、腎臓(31.4)、子宮(24.9)、肺(23.2)	肝臓(1.42)、消化管(1.27)、腎臓(0.45)、全血(0.29)、肺(0.14)、脾臓(0.13)

*: 低用量群では雄及び雌でそれぞれ投与 1 時間後及び 1.5 時間後、高用量群では雌雄で投与 5 時間後。

c. 反復投与

Wistar ラット (雄 33 匹) に、[pyr-¹⁴C]セダキサンを低用量で 14 日間反復経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 4 に示されている。

多くの臓器・組織において最終投与 24 時間後までに定常状態に到達した。投与終了後 42 日までに肝臓、腎臓及び脾臓を除く臓器・組織で残留濃度が定量限界未満となり、蓄積性は認められなかった。(参照 7)

表 4 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	性別	投与 3 日後	投与 7 日後	投与 14 日後
1 mg/kg 体重 /日	雄	胃腸管(1.61)、肝臓(0.287)、腎臓(0.066)、血漿(0.037)、全血(0.037)、肺(0.023)、脾臓(0.018)、心臓(0.013)、脾臓(0.013)、筋肉(0.008)、精巣(0.008)	胃腸管(2.19)、肝臓(0.460)、腎臓(0.119)、全血(0.062)、血漿(0.060)、肺(0.037)、脾臓(0.032)、心臓(0.020)、脾臓(0.019)、腎脂肪(0.013)、精巣(0.013)	胃腸管(2.64)、肝臓(0.507)、腎臓(0.194)、甲状腺(0.189)、副腎(0.099)、全血(0.070)、血漿(0.066)、肺(0.044)、骨(0.032)、脾臓(0.027)

③ 代謝

[pyr-¹⁴C]セダキサン又は[phe-¹⁴C]セダキサンを用いた血中濃度推移試験 [1.(1)①a.]、分布試験 [1.(1)②a. 及び c.] 及び排泄試験 [1.(1)④c. 及び d.] で得られた血漿、尿及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

血漿、尿、糞及び胆汁中における代謝物は表 5 に示されている。

未変化のセダキサンは血漿、糞及び胆汁中に少量認められたが、尿中からは検出されなかった。主な代謝物として糞及び胆汁中に B 及び E 並びにこれらのグルクロン酸抱合体が認められたほか、20 種以上の代謝物が認められた。

標識体による代謝に顕著な違いはなく、フェニル環とピラゾール環の結合部位の開裂はほとんど認められなかった。

セダキサンは、主に *N*-脱メチル化、水酸化、脱メチル水酸化、グルクロン酸又は硫酸抱合化により代謝された。（参照 8）

表 5 血漿、尿、糞及び胆汁中における代謝物

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	セダキ サン ¹⁾	代謝物 ¹⁾
[pyr- ¹⁴ C] セダキ サン	1	雄	血漿 ²⁾	0.022	J(0.051)、D(0.015)
		雌		0.018	J(0.054)、T(0.012)
	80	雄		4.73	J(4.01)、G(0.933)、D(0.536)、C(0.496)、E(0.417)
		雌		8.12	J(4.73)、E(0.237)、T(0.204)、D(0.102)
	1	雄	尿 ³⁾	nd	B(2.58)、M(2.11)、E(1.46)、Q(0.70)、P(0.56)、R(0.42)、C(0.35)、N/O(0.30)、N(0.22)
			糞 ³⁾	1.71	B(26.9)、E(10.1)、N(5.17)、C(5.08)、G(5.05)、F(2.29)、L(2.17)、D(1.32)、B/C/D(1.26)、U(1.21)、Q(0.88)
		雌	尿 ³⁾	nd	B(9.33)、M(2.71)、E(2.34)、C(1.55)、U(0.96)、T(0.36)、F(0.28)
			糞 ³⁾	1.56	B(29.2)、E(11.7)、C(9.32)、B/C/D (2.99)、U(2.10)、F(1.98)、L(1.63)、N(1.56)、D(1.47)、Q(0.80)
	80	雄	尿 ³⁾	nd	Q(2.02)、E(1.70)、B(1.68)、R(1.32)、M(1.22)、P(0.73)、N/O(0.40)、H(0.25)、C(0.24)、N(0.20)
			糞 ³⁾	4.25	B(15.4)、C(3.04)、D(2.08)、E(16.8)、G(9.77)、F(4.27)、K(0.83)、B/C/D(2.95)、L(0.99)、N(5.03)、Q(2.36)、U(2.02)
		雌	尿 ³⁾	nd	M(4.78)、U(3.08)、B (2.58)、E(2.02)、T(0.48)、C(0.27)、F(0.26)、H(0.25)、N(0.23)、Q(0.19)、N/O(0.17)
			糞 ³⁾	1.68	B(22.4)、E(16.7)、C(6.99)、F(3.37)、N(2.78)、B/C/D(2.43)、L(1.84)、Q(1.54)、G(1.22)、D(0.96)、K(0.75)、U(0.73)
	1	雄	尿 (0-24h)	nd	B(3.56)、M(2.96)、U(1.58)、E(1.52)、T(1.00)、N/O(0.95)、C(0.40)
			尿 (312-336h)	nd	M(5.76)、U(4.29)、B(1.03)、N/O(0.95)、T(0.64)、E(0.59)、R(0.48)、C(0.25)
			糞 (0-24h)	3.86	B(21.7)、E(7.32)、G(5.33)、C(5.26)
			糞 (312-336h)	nd	B(35.1)、E(11.5)、C(7.46)、G(2.92)、F(2.03)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	セダキ サン ¹⁾	代謝物 ¹⁾
	1	雄	尿 ⁴⁾	nd	B(1.04)、E(0.86)、M(0.87)、U(0.47)、Q(0.42)、 N/O(0.39)、P(0.36)
			糞 ⁴⁾	6.41	nd
			胆汁 ⁵⁾	0.34	U(31.8)、T(31.7)、B(3.46)、E(2.30)、F(1.06)、 C(0.96)、X(0.85)、S(0.51)、Z(0.32)、I(0.16)
			胆汁 ⁶⁾	0.72	B(25.4)、E(22.5)、F(5.63)、C(5.31)、G(4.99)、 S(3.07)、W(2.77)、D(1.32)、N(0.60)、E/F/G(0.57)
		雌	尿 ⁴⁾	nd	B(2.36)、M(1.66)、E(0.62)、C(0.50)、U(0.47)、 P(0.23)、O(0.22)
			糞 ⁴⁾	4.49	nd
			胆汁 ⁵⁾	0.73	T(33.6)、U(30.2)、E(3.06)、B(3.05)、X(1.25)、 S(1.20)、C(1.17)、F(0.57)、I(0.84)
			胆汁 ⁶⁾	nd	B(28.8)、E(25.3)、C(6.59)、F(5.99)、S(3.03)、 G(2.33)、D(1.52)
	80	雄	尿 ⁴⁾	0.05	Q(0.76)、M(0.73)、F(0.70)、P(0.49)、U(0.32)、 V(0.28)、E(0.23)、B(0.22)、N/O(0.16)、T(0.09)
			糞 ⁴⁾	6.99	nd
			胆汁 ⁵⁾	1.40	U(38.9)、T(16.9)、E(5.30)、B(2.34)、F(2.19)、 S(1.18)、X(1.11)、C(1.01)、I(0.96)、Z (0.61)、 D(0.59)
			胆汁 ⁶⁾	0.59	E(30.9)、B(14.7)、G(9.85)、F(7.53)、S(2.59)、 C(2.15)、D(1.60)、E/F/G(0.96)、N(0.74)、K(0.52)、 W(0.15)
		雌	尿 ⁴⁾	nd	B(1.89)、E(1.84)、M(1.29)、S(0.90)、U(0.71)、 O(0.57)、Q(0.37)、C(0.34)、P(0.34)、N/O(0.33)、 T(0.20)、H(0.18)、V(0.16)
			糞 ⁴⁾	2.69	J(0.41)
			胆汁 ⁵⁾	0.98	U(43.4)、T(23.8)、E(3.15)、F(2.18)、B(1.67)、 S(1.10)、C(0.85)、I(0.52)、Y(0.32)
			胆汁 ⁶⁾	nd	E(34.9)、B(20.1)、F(8.20)、C(5.09)、G(5.09) S(3.25)、D(1.37)
[phe- ¹⁴ C] セダキ サン	1	雄	尿 ⁴⁾	nd	T(1.12)、B(0.86)、N/O(0.75)、E(0.46)、P(0.43)、 U(0.32)、Q(0.29)
			糞 ⁴⁾	4.31	E(0.38)、M(0.38)、G(0.33)
			胆汁 ⁴⁾	1.17	T(40.2)、U(36.9)、B(1.47)、E(1.22)、F(1.19)、 C(1.04)、S(1.02)
		雌	尿 ⁴⁾	nd	M(2.51)、B(1.62)、U(0.85)、E(0.64)、C(0.54)、 Q(0.33)、T(0.26)、N/O(0.15)、P(0.13)
			糞 ⁴⁾	7.38	C(0.57)、E(0.27)、G(0.18)
			胆汁 ⁴⁾	nd	T(40.9)、U(32.5)、W(2.33)、B(1.27)、E(0.79)、 S(0.65)、F(0.50)
	80	雄	尿 ⁴⁾	nd	N/O(0.67)、U(0.63)、T(0.58)、P(0.56)、Q(0.50)、 R(0.47)、M(0.44)、B(0.31)、E(0.29)、V(0.16)
			糞 ⁴⁾	3.69	E(0.27)、M(0.23)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	セダキ サン ¹⁾	代謝物 ¹⁾
			胆汁 ⁴⁾	0.87	U(48.8)、T(32.8)、S(2.11)、G(1.88)、E(1.55)、 C(1.35)、B(0.75)
		雌	尿 ⁴⁾	nd	B(1.30)、M(0.96)、E(0.68)、S(0.38)、N/O(0.27)、 U(0.40)、C(0.21)、P(0.21)
			糞 ⁴⁾	9.60	E(0.31)、C(0.20)、J(0.19)
			胆汁 ⁴⁾	nd	U(40.7)、T(39.4)、F(2.42)、S(0.86)、E(0.69)、 B(0.57)、C(0.47)

nd：検出されず

1)：表中のセダキサン及び代謝物は異性体の合計値（血漿：μg/g、血漿以外：%TAR）

2)：試料採取時間：1 mg/kg 体重；1～1.5 時間後、80 mg/kg 体重；5～6 時間後

3)：試料採取時間：0～96hr

4)：試料採取時間：尿及び糞；0～48hr、胆汁；0.5～48hr

5)：加水分解前。試料採取時間：0.5～48hr

6)：加水分解後。試料採取時間：0.5～48hr

④ 排泄

a. 尿糞中排泄①

血中濃度推移試験〔1.(1)①a.〕で得られた投与 72 時間後の尿及び糞を試料として、排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

投与放射能の排泄は速やかで、投与後 48 時間に 84%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。（参照 2）

表 6 投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与方法	単回経口			
投与量	1 mg/kg 体重		80 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
尿	11.8	16.8	13.1	17.2
糞	79.3	71.9	83.4	73.4
消化管及び内容物	1.2	0.7	1.4	0.6
カーカス	0.5	0.3	0.8	0.3
ケージ洗浄液	1.7	1.8	2.3	5.1
合計	94.4	91.5	101	96.6

b. 尿糞中排泄②

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[pyr-¹⁴C]セダキサンを低用量又は高用量で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。

投与放射能の排泄は速やかで、投与後 72 時間に大部分が排泄され、主に糞中に排泄された。排泄に顕著な性差は認められなかった。（参照 3）

表 7 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口			
投与量	1 mg/kg 体重		80 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
尿	11.8	19.6	11.9	17.6
糞	88.4	79.4	83.1	74.9
消化管及び内容物	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
臓器、組織及びカーカス	0.2	0.1	0.3	0.1
ケージ洗浄液	1.7	5.8	2.0	3.7
合計	102	105	97.2	96.3

c. 胆汁中排泄①

胆管カニニューレを挿入した Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[pyr-¹⁴C]セダキサンを低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 8 に示されている。

本剤は主に胆汁に排泄された。（参照 4）

表 8 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口			
投与量	1 mg/kg 体重		80 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
尿	6.7	6.9	5.9	10.2
糞	6.6	4.7	7.1	3.3
胆汁	79.0	79.4	81.8	81.2
ケージ洗浄液	1.4	1.5	1.3	0.9
カーカス	0.3	0.1	0.5	0.2
合計	94.1	92.6	96.6	95.9

d. 胆汁中排泄②

胆管カニニューレを挿入した Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[phe-¹⁴C]セダキサンを低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 9 に示されている。

本剤は主に胆汁に排泄された。（参照 5）

表 9 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口			
	1 mg/kg 体重		80 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
尿	6.5	8.1	6.7	5.3
糞	5.7	8.6	4.4	10.6
胆汁	81.1	78.6	85.3	81.0
ケージ洗浄液	1.2	0.7	1.6	0.7
カーカス	0.3	0.2	0.3	0.1
合計	94.9	96.1	98.4	97.7

(2) ヤギ

泌乳ヤギ（品種不明、一群各 1 頭）に、[pyr-¹⁴C]セダキサン又は[phe-¹⁴C]セダキサンをそれぞれ平均 40.1 又は 38.8 mg/頭/日の用量で 1 日 1 回、7 日間カプセル経口投与し、最終投与 12 時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

各試料における残留放射能分布及び代謝物は表 10 に示されている。

投与放射能は主に尿又は糞中に排泄され、排泄率は尿中に 18.4%TAR～26.1%TAR、糞中に 49.4%TAR～62.1%TAR であった。乳汁中の残留放射能濃度は投与開始約 2 日後に定常状態に達した。

腎臓の主要な残留成分は代謝物 B/C、D 及び E で、それぞれ 10.6%TRR～12.8%TRR、3.7%TRR～12.6%TRR 及び 13.5%TRR～22.3%TRR 認められた。肝臓の主要な残留成分は代謝物 E で、13.4%TRR～19.3%TRR 認められ、脂肪の主要な残留成分はセダキサン及び代謝物 J で、それぞれ 28.4%TRR～43.7%TRR 及び 16.1%TRR～17.6%TRR 認められた。乳汁では 10%TRR を超える残留成分は認められなかった。

各試料中において、標識体による代謝に顕著な違いはなく、フェニル環とピラゾール環の結合部位の開裂は認められなかった。（参照 9）

表 10 各試料における残留放射能分布及び代謝物 (μg/g)

標識体	試料	総残留放射能	セダキサン	B/C ¹⁾	D ¹⁾	E ¹⁾	F ¹⁾	G ¹⁾	J	抽出残渣
[pyr- ¹⁴ C] セダキサン	肝臓	0.268 (57.4)	0.009 (2.0)	0.014 (2.9)	nd	0.063 (13.4)	0.010 (2.2)	0.001 (0.3)	0.005 (1.0)	0.199 (42.7)
	腎臓	0.070 (88.7)	nd	0.008 (10.6)	0.003 (3.7)	0.011 (13.5)	0.002 (3.1)	0.001 (1.2)	nd	0.009 (11.3)
	脂肪	0.010 (96.2)	0.005 (43.7)	nd	nd	nd	nd	nd	0.002 (16.1)	<0.001 (3.9)
	乳汁	0.031 (97.0)	nd	0.003 (9.7)	0.001 (2.2)	0.002 (6.3)	nd	nd	0.001 (1.7)	0.001 (3.1)
[phe- ¹⁴ C] セダキサン	肝臓	0.421 (68.6)	0.034 (5.5)	0.020 (3.3)	0.009 (1.5)	0.119 (19.3)	0.007 (1.2)	0.008 (1.3)	0.015 (2.4)	0.193 (31.5)
	腎臓	0.174 (91.6)	nd	0.024 (12.8)	0.024 (12.6)	0.042 (22.3)	0.002 (1.3)	0.009 (4.7)	nd	0.016 (8.5)
	脂肪	0.015 (96.0)	0.004 (28.4)	nd	nd	nd	nd	nd	0.003 (17.6)	0.001 (4.1)
	乳汁	0.044 (96.5)	nd	0.004 (8.5)	0.001 (1.7)	0.001 (2.8)	nd	nd	nd	0.002 (3.5)

1) : 抱合体を含む。

nd : 検出されず

下段 () : %TRR

(3) ニワトリ

産卵鶏(品種: イサワレーン、一群 10 羽) に、[pyr-¹⁴C]セダキサン又は[phe-¹⁴C]セダキサンを平均 2.41 又は 2.30 mg/動物/日の用量で 1 日 1 回、14 日間カプセル経口投与し、最終投与 12 時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

各試料における残留放射能分布及び代謝物は表 11 に示されている。

投与放射能は、最終投与後 12 時間に 89.0%TRR～93.8%TRR が排泄物中に排泄された。卵中残留放射能は投与開始約 9 日後に定常状態に達した。

肝臓及び卵黄における主な残留成分は代謝物 E で 13.3%TRR～16.2%TRR 認められた。卵白、筋肉、腹部脂肪、皮膚及び脂肪における主な残留成分はセダキサン及び代謝物 J で、それぞれ 4.7%TRR～53.1%TRR 及び 3.6%TRR～13.7%TRR 認められた。

各試料中において、標識体による代謝に顕著な違いはなく、フェニル環とピラゾール環の結合部位の開裂は認められなかった。(参照 10)

表 11 各試料における残留放射能分布及び代謝物 (μg/g)

標識体	試料	総残留放射能	セダキサン	B/C ¹⁾	E ¹⁾	F ¹⁾	J	抽出残渣
[pyr- ¹⁴ C] セダキサン	肝臓	0.126 (65.0)	nd	0.002 (1.2)	0.031 (16.2)	0.002 (0.9)	nd	0.067 (34.8)
	卵黄	0.055 (78.1)	0.001 (1.5)	0.001 (1.3)	0.009 (13.3)	0.001 (0.9)	0.001 (1.6)	0.015 (22.0)
	卵白	0.009 (96.8)	<0.001 (4.7)	nd	nd	nd	0.001 (7.6)	<0.001 (3.2)
	筋肉	0.004 (83.1)	<0.001 (5.8)	nd	nd	nd	<0.001 (3.6)	0.001 (16.9)
	腹部脂肪	0.007 (91.9)	0.004 (53.1)	nd	nd	nd	0.001 (7.5)	0.001 (8.1)
	皮膚及び脂肪	0.009 (77.8)	0.003 (26.9)	nd	nd	nd	0.001 (7.9)	0.003 (22.2)
[phe- ¹⁴ C] セダキサン	肝臓	0.168 (64.1)	nd	0.006 (2.3)	0.036 (13.5)	0.003 (1.1)	nd	0.094 (35.7)
	卵黄	0.062 (78.5)	0.002 (2.1)	nd	0.013 (16.3)	0.001 (0.7)	0.001 (1.9)	0.017 (21.6)
	卵白	0.007 (94.1)	0.001 (12.1)	nd	nd	nd	0.001 (13.7)	<0.001 (5.9)
	筋肉	0.004 (72.9)	0.001 (12.9)	nd	nd	nd	<0.001 (8.9)	0.001 (27.1)
	腹部脂肪	0.015 (93.5)	0.007 (46.0)	nd	nd	nd	0.001 (9.3)	0.001 (6.5)
	皮膚及び脂肪	0.017 (69.7)	0.006 (24.6)	nd	nd	nd	0.001 (6.0)	0.007 (30.4)

1) : 抱合体を含む。

nd : 検出されず

下段 () : %TRR

2. 植物体内運命試験

(1) とうもろこし

とうもろこし (品種 : Samsara) の種子に、[pyr-¹⁴C]セダキサン又は[phe-¹⁴C]セダキサンを 124~131 g ai/100 kg 種子の用量で処理し、可食部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

穀粒中の残留放射能濃度は 0.008 mg/kg 以下であった。(参照 11)

(2) 春小麦

春小麦 (品種 : Tybalt) の種子に[pyr-¹⁴C]セダキサン又は[phe-¹⁴C]セダキサンを 41.5~42.5 g ai/100 kg 種子の用量で処理し、植物体内運命試験が実施された。春小麦試料における放射能分布は表 12 に示されている。

穀粒中の残留放射能は 0.008 mg/kg 以下であった。

未変化のセダキサンは、青刈り、乾燥青刈り及び麦わらのいずれの試料からも

10%TRR 以上認められ、青刈り試料で最大 18.3%TRR (0.082 mg/kg) であった。代謝物では、E がいずれの試料からも 10%TRR 以上認められたほか、青刈り試料で代謝物 G 及び H が 10%TRR 以上認められた。また、代謝物 E が N-脱メチル化した代謝物 B がいずれの試料からも認められたが、10%TRR 未満であった。

そのほか、アミド結合が開裂した代謝物 I、AA 及び AB が認められたが、残留量は僅かであった。代謝物 B、E、G 及び H の一部はグルコシド抱合体として認められた。（参照 11、12）

表 12 春小麦試料における放射能分布

標識体	試料	総残留放射能 (mg/kg)	セダキサン (%TRR)	代謝物(%TRR)	抽出残渣 (%TRR)
[pyr- ¹⁴ C] セダキサン	青刈り	0.606	10.9	E ¹⁾ (16.4)、G ¹⁾ (9.4)、H ¹⁾ (8.8)、B ¹⁾ (5.8)、J(3.2)、I(0.3)、AB ²⁾ (0.2)	10.4
	乾燥青刈り	1.04	15.7	E ¹⁾ (17.1)、H ¹⁾ (8.0)、G ¹⁾ (6.5)、B ¹⁾ (6.0)、J(3.5)、I(0.3)	16.0
	麦わら	0.884	11.8	E ¹⁾ (12.6)、B ¹⁾ (5.2)、G ¹⁾ (4.7)、H ¹⁾ (4.7)、J(3.9)、AB ²⁾ (0.5)、I(0.2)	30.5
[phe- ¹⁴ C] セダキサン	青刈り	0.451	18.3	E ¹⁾ (15.8)、G ¹⁾ (12.0)、H ¹⁾ (11.2)、B ¹⁾ (7.2)、J(5.1)	11.9
	乾燥青刈り	0.730	15.1	E ¹⁾ (9.5)、G ¹⁾ (5.9)、B ¹⁾ (5.2)、H ¹⁾ (4.9)、J(3.5)	21.8
	麦わら	1.13	13.4	E ¹⁾ (13.2)、H ¹⁾ (5.6)、B ¹⁾ (5.0)、G ¹⁾ (4.3)、J(2.9)	37.3

1)：抱合体を含む。

2)：代謝物 AA を含む。

(3) だいず

だいず（品種：S12-C2）の種子に[pyr-¹⁴C]セダキサン又は[phe-¹⁴C]セダキサンを 120 g ai/100 kg 種子の用量で処理し、植物体内運命試験が実施された。

だいず試料における放射能分布は表 13 に示されている。

青刈り及び乾燥青刈り試料における主要な残留成分は未変化のセダキサンで、代謝物 AC 及び AD が青刈り試料で 13.0%TRR～28.1%TRR、乾燥青刈り試料で 12.6%TRR～26.9%TRR 認められた。成熟種子では代謝物 AB 及びその抱合体が 31.4%TRR 認められたが、その残留放射能濃度は 0.017 mg/kg であった。（参照 11、13）

表 13 だいず試料における放射能分布

標識体	試料	総残留放射能 (mg/kg)	セダキサン (%TRR)	代謝物(%TRR)	抽出残渣 (%TRR)
[pyr- ¹⁴ C] セダキサン	青刈り	0.123	16.5	AC(23.9)、AD(16.5)、AB(4.2)、J(3.4)、I(2.7)、E(0.4)、G(0.3)	12.1
	乾燥青刈り	0.438	16.6	AC(22.3)、AD(22.1)、AB(3.3)、J(5.1)、I(1.0)、E(0.6)	14.7
	成熟種子	0.055	nd	AB ¹⁾ (31.4)	8.6
[phe- ¹⁴ C] セダキサン	青刈り	0.138	12.0	AC(28.1)、AD(13.0)、J(3.1)、E(0.5)、G(0.2)	18.1
	乾燥青刈り	0.354	23.2	AC(26.9)、AD(12.6)、J(5.3)、E(0.9)、G(0.2)	18.3
	成熟種子	0.009	—	—	16.4

1) : 抱合体を含む。

— : 分析せず

(4) フダンソウ

フダンソウ（品種：Fordhook Giant）の種子に、[pyr-¹⁴C]セダキサン又は [phe-¹⁴C]セダキサンを 41.6～42.4 g ai/100 kg 種子の用量で処理し、4～5 葉期（BBCH14～15）に植物体を採取して、植物体内運命試験が実施された。

フダンソウ試料における代謝物は表 14 に示されている。

[pyr-¹⁴C]セダキサン処理区における主要な残留成分は未変化のセダキサンで、代謝物 I 及び AB がそれぞれ 10%TRR を超えて認められたが、残留放射能はそれぞれ 0.007 mg/kg 以下であった。[phe-¹⁴C]セダキサン処理区における主要な残留成分は未変化のセダキサンで、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。（参照 14）

表 14 フダンソウ試料における放射能分布

標識体	総残留放射能 (mg/kg)	セダキサン (%TRR)	代謝物(%TRR)	抽出残渣 (%TRR)
[pyr- ¹⁴ C] セダキサン	0.0556	28.5	I ¹⁾ (12.9)、AB ¹⁾ (11.5)、J(2.3)、E/G ^{1,2)} (0.9)、H ^{1,2)} (0.9)、AA ¹⁾ (0.8)	2.95
[phe- ¹⁴ C] セダキサン	0.0452	52.3	J(4.5)、H ^{1,2)} (1.5)、E/G ^{1,2)} (1.1)	4.54

1) : 抱合体を含む。

2) : 代謝物 G 及び H は暫定的な同定。

(5) カノーラ

カノーラ（品種：Mozart）の種子に [pyr-¹⁴C]セダキサン又は [phe-¹⁴C]セダキサンを 9.65～9.73 g ai/100 kg 種子の用量で処理し、成熟期さや（BBCH89：成

熟期)を採取して、植物体内運命試験が実施された。

成熟種子における残留放射能はいずれの標識体処理区でも検出限界 (0.002 mg/kg) 未満であり、処理放射能はカノーラ種子に移行しなかった。(参照 15)

セダキサンの植物体における主な代謝経路は、*N*-脱メチル化、フェニル環及びシクロプロピル環の水酸化、脱メチル水酸化、シクロプロピル環の開環及びアミド結合の開裂、*N*-抱合化であった。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験①

小麦 (品種 : Tybalt) の種子に、[pyr-¹⁴C]セダキサンを 2.94 µg/種子の用量で処理し、壤土 (スイス) に播種し、密閉系の好氣的条件下、20±2°Cの暗所で 365 日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

好氣的土壌における放射能分布及び分解物は表 15 に示されている。

セダキサンは経時的に分解し、主要分解物として AB が処理 112 日後に最大 13.5%TAR 認められた。そのほか、分解物 J 及び AA が処理 20~37 日後に最大となったが 5%TAR 未満であった。脱メチル水酸化セダキサン及び水酸化セダキサンと推定される分解物がそれぞれ最大で 1.9%TAR 及び 2.7%TAR 検出されたが、同定には至らなかった。

セダキサンは最終的に結合性残留物及び CO₂ に分解され、処理 365 日後で最大となった。結合性残留物の約 65%がフミン画分に、約 35%がフルボ酸画分に分布した。

セダキサンの推定半減期は 70.6 日であった。(参照 16)

表 15 好氣的土壌における放射能分布及び分解物 (%TAR)

処理後日数 (日)	セダキサン及び分解物				¹⁴ CO ₂	結合性 残留物
	セダキサン	J	AA	AB		
0	99.2	0.0	0.0	0.0	0.0	3.1
20/21	75.3	2.1	0.8	2.9	0.2	13.9
37	64.7	3.2	0.4	3.4	0.5	24.6
112	29.3	1.8	0.0	13.5	3.7	34.4
365	14.4	1.4	0.0	3.8	20.3	48.9

(2) 好氣的土壌中運命試験②

小麦 (品種 : Tybalt) の種子に、[phe-¹⁴C]セダキサンを 4.23 µg/種子の用量で処理し、シルト質埴土 (フランス)、壤土 (スイス)、壤質砂土 (スイス) 及び砂質埴土 (英国) に播種し、密閉系の好氣的条件下、20±2°Cの暗所で最長 365 日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

セダキサンは経時的に分解し、分解物として J 及び P が認められたが、いずれ

も 6%TAR 未満であった。ほかに、水酸化セダキサンと推定される分解物が最大で 2.9%TAR 検出されたが同定には至らなかった。

結合性残留物は経時的に増加し、最終採取日（処理 123 又は 365 日後）で最大 32.2%TAR～50.9%TAR に達した。CO₂は徐々に増加したが、処理 123 日後で最大 3.2%TAR～9.9%TAR であった。結合性残留物は、大部分がフミン画分、そのほかフルボ酸及びフミン酸画分に分布した。

セダキサンの好氣的条件下における推定半減期は、シルト質埴土で 57.6 日、埴土で 63.7 日、埴質砂土で 77.7 日、砂質埴土で 95.0 日であった。（参照 17）

（３）好氣的土壤中運命試験③

小麦（品種：Tybalt）の種子に、[pyr-¹⁴C]セダキサン若しくは[phe-¹⁴C]セダキサンをそれぞれ 4.33 µg/種子及び 5.90 µg/種子の用量で処理し、埴土（スイス）、砂土（米国）及び砂質埴土（米国）に播種し、又は、埴土（スイス）、砂土（米国）及び砂質埴土（米国）に[pyr-¹⁴C]セダキサン若しくは[phe-¹⁴C]セダキサンを 190 µg ai/kg 乾土～195 µg ai/kg 乾土となるように処理し、密閉系の好氣的条件下、20±2℃の暗所で最長 367 日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

好氣的条件下の土壤中における推定半減期は表 16 に示されている。

[pyr-¹⁴C]セダキサン処理区において、セダキサンは経時的に分解し、主要な分解物として AA 及び AB がそれぞれ最大で 14.5%TAR 及び 31.9%TAR 認められた。ほかに、分解物 I 及び AE が認められたが、いずれも 6.3%TAR 未満であった。CO₂ 及び結合性残留物は経時的に増加し、それぞれ最大で 11.6%TAR 及び 48.0%TAR に達した。

[phe-¹⁴C]セダキサン処理区において、セダキサンは経時的に分解し、CO₂ 及び結合性残留物は経時的に増加し、それぞれ最大で 24.5%TAR 及び 58.2%TAR に達した。分解物は同定されなかった。

種子処理では、分解物 AB、CO₂ 及び結合性残留物の残留量が土壌処理よりも多く、種子処理によるセダキサンの分解速度は土壌処理よりも速いと考えられた。

セダキサンの推定半減期は、種子処理で 78～160 日、土壌処理で 296～422 日であった。（参照 18、19）

表 16 好氣的条件下の土壤中における推定半減期

標識体	処理方法	土壌	推定半減期（日）
[pyr- ¹⁴ C] セダキサン	種子	砂土	77.7
		砂質埴壤土	160
	土壌	壤土	296
		砂土	343
		砂質埴壤土	377
[phe- ¹⁴ C] セダキサン	種子	壤土	87.9
		砂質埴壤土	105
	土壌	砂質埴壤土	422

（４）好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験

小麦（品種：Cokker9555）の種子に、[phe-¹⁴C]セダキサンを 4.2 µg/種子の用量で処理し、シルト質壤土（スイス）に播種し、密閉系の好氣的条件下、20±2℃の暗所で 30 日間インキュベートした後、湛水状態として窒素パージし、嫌氣的条件下、20±2℃の暗所で最長 120 日間インキュベートして、好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

セダキサンは、好氣的条件下において処理 30 日後に 61.9% TAR に減少し、嫌氣的条件に転換した 120 日後に 46.7% TAR となった。嫌氣条件下におけるセダキサンの推定半減期は 375 日であった。

好氣的条件下において、5 種類の分解物が認められたが、いずれも 5.2% TAR 以下であった。嫌氣的条件に転換後、新たな分解物は認められなかった。分解物として、水酸化セダキサン及びシクロプロピル環の開環体が推定されたが、同定には至らなかった。

結合性残留物は、嫌氣条件に転換時の 17.2% TAR から、90 日後には最大 30.6% TAR に増加し、120 日後には 27.7% TAR になった。嫌氣条件下 120 日後の結合性残留物は、フミン画分に約 45%、フルボ酸画分に約 40%、フミン酸画分に約 5% が分布した。（参照 20）

（５）土壌吸脱着試験

7 種類の海外土壌及び 1 種類の国内土壌を用いたセダキサンの土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数及び脱着係数は表 17 に示されている。（参照 21、65、66）

表 17 セダキサンの Freundlich 吸着係数及び脱着係数

土壌（採取地）	K_{ads_F}	$K_{ads_{Foc}}$	K_{des_F}	$K_{des_{Foc}}$
壤土（スイス）	6.82	262	9.55	367
シルト質埴土（フランス）	5.72	548	7.39	708
砂質埴壤土（英国）	16.7	602	19.9	716
砂壤土（米国）	3.06	588	3.94	758
シルト質埴土（米国）	13.1	538	18.8	769
砂土（米国）	2.00	666	2.72	907
埴壤土（スイス）	15.0	405	15.3	413
砂壤土（日本;茨城）	7.14	376	8.21	432

K_{ads_F} : Freundlich の吸着係数、 $K_{ads_{Foc}}$: 有機炭素含有率により補正した吸着係数

K_{des_F} : Freundlich の脱着係数、 $K_{des_{Foc}}$: 有機炭素含有率により補正した脱着係数

4. 水中運命試験

（1）加水分解試験

pH 4（クエン酸緩衝液）、pH 5（酢酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に、[phe-¹⁴C]セダキサンを 0.0017 mg/L となるように添加し、50℃の暗条件下で 5 日間（予備試験）、又は、pH 5、pH 7 及び pH 9 では 25℃の暗条件下で、30 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

いずれの温度条件及び緩衝液中においても、セダキサンの分解はほとんど認められず、半減期は 1 年以上と推定された。未同定の分解物が 2 種類認められたが、いずれも 5.4%TAR 以下であった。（参照 22）

（2）水中光分解試験

滅菌リン酸緩衝液（pH 7）又は滅菌自然水（pH 7.37、池水）に、[pyr-¹⁴C]セダキサン又は[phe-¹⁴C]セダキサンを約 2 µg/mL となるように添加し、25±2℃で最長 34 又は 28 日間、キセノン光（光強度：23.8～26.9 W/m²、波長：290 nm 未満をカット）を照射して、水中光分解試験が実施された。

緩衝液及び自然水中における放射能分布及び分解物は表 18 に示されている。

[pyr-¹⁴C]セダキサン処理区において、主な分解物は AA、AG 及び AF で、それぞれ最大で 25.7%TAR、13.4%TAR 及び 13.0%TAR 認められた。

[phe-¹⁴C]セダキサン処理区において、分解物は AG 及び AF で、それぞれ最大で 18.1%TAR 及び 13.0%TAR 認められた。

両標識体処理区とも、セダキサンは、自然水中において緩衝液中よりも約 3 倍の速度で光分解した。

緩衝液及び自然水中におけるセダキサンの半減期は、東京の春季の自然太陽光換算値でそれぞれ 172 日及び 48 日と推定された。（参照 23）

表 18 緩衝液及び自然水中における放射能分布及び分解物 (%TAR)

標識体	水溶液	経過 日数	セダキサン及び代謝物				
			セダキサン	I	AA	AF	AG
[pyr- ¹⁴ C] セダキサン	緩衝液	0	97.8	0.0	0.0	0.0	0.0
		1	99.3	0.0	0.0	0.0	0.0
		8	92.2	0.0	1.5	1.0	0.4
		14	81.8	0.7	8.9	3.0	3.0
		34	55.8	1.4	11.7	4.3	6.0
	自然水	0	104	0.0	0.0	0.0	0.0
		1	84.4	0.0	2.0	2.5	1.2
		8	57.8	1.5	10.1	7.1	6.0
		14	41.0	2.5	15.2	12.4	11.3
		28	19.5	5.4	25.7	13.0	13.4
[phe- ¹⁴ C] セダキサン	緩衝液	0	101	NA	NA	0.0	0.0
		1	98.1	NA	NA	0.0	0.0
		8	97.9	NA	NA	0.0	0.0
		14	87.1	NA	NA	1.7	2.2
		34	58.6	NA	NA	5.9	5.5
	自然水	0	103	NA	NA	0.0	0.0
		1	84.4	NA	NA	2.2	2.5
		8	57.8	NA	NA	9.0	9.9
		14	41.0	NA	NA	12.4	7.8
		28	19.5	NA	NA	13.0	18.1

NA：該当せず

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

国内において、てんさいを用いて、セダキサン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 に示されている。

いずれの試料においても、セダキサンは定量限界 (0.01 mg/kg) 未満であった。なお、可食部において、セダキサンは定量限界未満であったことから、推定摂取量は算定しなかった。

海外において、ばれいしょを用いて、セダキサン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 4 に示されている。

セダキサンの最大残留値は、ばれいしょ（塊茎）の 0.0159 mg/kg であった。

(参照 24～26、65、67)

(2) 畜産物残留試験（乳牛）

ホルスタイン・フリースタン種泌乳牛（一群 3 頭、対照群 2 頭）にセダキサンを 1.76、8.78 及び 35.1 mg/頭/日で 28 日間カプセル経口投与し、投与開始 28 日後に乳汁、臓器及び組織（腎臓、肝臓、筋肉及び脂肪）を採取して、セダキサン、代謝物 B 及び E が分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

セダキサン及び代謝物 B は全ての試料で検出限界未満であり、代謝物 E の最大残留値は肝臓で 0.03 µg/g、腎臓で 0.02 µg/g であった。（参照 27）

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

セダキサン（原体）のラットを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 19 に示されている。（参照 28～30、65、68～70）

表 19 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 ^a	Wistar ラット 雌 13 匹		5,000 ^d	投与量：175、550、1,750、5,000 mg/kg 体重 5,000 mg/kg 体重で運動協調性の低下、腹臥位、呼吸深大、ラッセル音、流涎、緩徐呼吸 175 mg/kg 体重以上で軽度粗毛、円背位、鎮静化（投与後 30 分～5 時間） 5,000 mg/kg 体重で死亡例
	SD ラット 雌 4 匹		>5,000	投与量：5,000 mg/kg 体重 5,000 mg/kg 体重で活動性低下、異常呼吸、腹臥位、軟便、糞量減少、立毛、肛門周囲及び顔面汚染 5,000 mg/kg 体重で死亡例
経皮 ^b	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入 ^c	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		緩徐呼吸、ラッセル音、自発運動の低下、円背位、粗毛 雌雄：死亡例なし
		>5.24	>5.24	
	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5.27	>5.27	異常呼吸、活動性低下(雄) 雌雄：死亡例なし

^a：0.5%CMC 懸濁液にて投与、上げ下げ法による評価。

^b：精製水懸濁液にて投与

^c：4 時間鼻部ばく露（エアロゾル）

^d：推定値

／：実施せず

代謝物 AB を用いた急性経口毒性試験が実施された。
結果は表 20 に示されている。（参照 31）

表 20 急性経口毒性試験概要（代謝物）

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
AB ^a	Wistar ラット 雌 5 匹		>2,000	軽度の粗毛、鎮静化、円背位 雌：死亡例なし

^a : 0.5%CMC 懸濁液にて投与
／:実施せず

（２）急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、30、250 及び 2,000 mg/kg 体重）投与による急性神経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 21 に示されている。

神経病理組織学的検査結果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 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で自発運動量減少等が認められたことから、本試験における無毒性量は、雌雄とも 30 mg/kg 体重であると考えられた。明らかな急性神経毒性は認められなかった。（参照 32）

表 21 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 mg/kg 体重	・切迫と殺（4 例） ・緩徐呼吸、筋緊張低下及び円背位（投与 2 及び 5 時間後） ・平均体温の低下、前肢及び後肢の平均握力の低下（投与 2 時間後） ・被毛光沢消失及び衰弱（投与 2～7 日後）	・切迫と殺（3 例） ・緩徐呼吸及び歩行異常（投与 1 及び 5 時間後） ・平均体温の低下、前肢及び後肢の平均握力の低下（投与 2 時間後） ・粗毛、活動性低下、虚脱及び円背位（投与 2～7 日後） ・体重増加抑制（投与 8 日後）
250 mg/kg 体重以上	・自発運動量減少（投与 3 時間後） ・活動性低下、立ち上がり回数減少、初期不活発、立毛及び臥位（投与 2 及び 5 時間後） ・粗毛（投与 2～7 日後） ・体重増加抑制（投与 8 日後）及び摂餌量減少（投与 1～2 日後）	・自発運動量減少（投与 3 時間後） ・活動性低下、立ち上がり回数減少、初期不活発、立毛及び筋緊張低下（投与 1 及び 5 時間後） ・衰弱及びよろめき歩行（投与 1 時間後、2～7 日後） ・摂餌量減少（投与 1～2 日後）
30 mg/kg 体重	毒性所見なし	毒性所見なし

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼・皮膚刺激性試験が実施された。眼結膜に対して軽度の刺激性が認められた。皮膚に対する刺激性は認められなかった。

CBA/Ca マウスを用いた皮膚感作性試験（局所リンパ節試験）が実施され、結果は陰性であった。（参照 33～35、65、71）

10. 亜急性毒性試験

（1）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、250、1,000 及び 4,000 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 22 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	1,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	18.6	72.9	300
	雌	21.4	85.7	315

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において、4,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制及び摂餌量減少、肝絶対及び補正重量²増加、小葉中心性肝細胞肥大等が、1,000 ppm 投与群の雌で肝絶対及び補正重量増加が認められたことから、無毒性量は雄で 1,000 ppm（72.9 mg/kg 体重/日）、雌で 250 ppm（21.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 36）

表 23 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
4,000 ppm	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ PT 延長 ・ TG、TP 及び Alb 増加 ・ 尿量減少及び尿 pH 低下 ・ 肝絶対及び補正重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大及び色素沈着	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ PLT 増加 ・ TG、Chol 及び TP 増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大及び色素沈着
1,000 ppm 以上 250 ppm	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	・ 肝絶対及び補正重量増加 毒性所見なし

（2）13 週間亜急性毒性試験（ラット）

90 日間亜急性毒性試験（ラット）[10.（1）]と同系統の Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、300、2,000 及び 4,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 13 週間亜急性毒性試験が実施された。

² 最終体重を共変量として共分散分析した臓器重量を補正重量という（以下同じ。）。

表 24 13 週間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	2,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	24.8	168	325
	雌	28.3	186	350

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

本試験において、4,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制、肝絶対及び補正重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等、2,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制及び前肢握力低下が認められたことから、無毒性量は雄で 2,000 ppm (168 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (28.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 37）

表 25 13 週間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4,000 ppm	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ 円背位及び立毛 ・ PT 延長 ・ RBC 減少 ・ GGT、TG 及び TP 増加、Glu 減少 ・ 肝絶対及び補正重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大及び肝細胞色素沈着 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大	・ 摂餌量減少 ・ 後肢握力低下(投与 12～13 週後) ・ PT 延長 ・ GGT 及び Chol 増加、Glu 減少 ・ 肝絶対及び補正重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大及び肝細胞色素沈着
2,000 ppm 以上	2,000 ppm 以下 毒性所見なし	・ 体重増加抑制 ・ 前肢握力低下(投与 12～13 週後)
300 ppm		毒性所見なし

（3）28 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：雄；0、1,000、5,000 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 26 28 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	5,000 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	178	920	1,270
	雌	248	1,150	1,800

本試験において、いずれの投与群でも毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 7,000 ppm (雄：1,270 mg/kg 体重/日、雌：1,800 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 38）

(4) 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 : 雄 ; 0、500、3,500 及び 7,000 ppm : 平均検体摂取量は表 27 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 27 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	3,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	80	567	1,170
	雌	112	810	1,460

本試験において、7,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制が認められたが、雌ではいずれの投与群でも毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は雄で 3,500 ppm (567 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 7,000 ppm (1,460 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 39)

(5) 13 週間亜急性毒性試験 (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、50、150 及び 400 mg/kg 体重/日) 投与による 13 週間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、400 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 150 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたことから、無毒性量は雄で 150 mg/kg 体重/日、雌で 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 40)

(6) 4 週間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料³>

ビーグル犬 (一群雌雄各 1 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、50、100 及び 300 mg/kg 体重/日) 投与による 4 週間亜急性毒性試験が実施された。

300 mg/kg 体重/日投与群の雄で、肝細胞肥大及び空胞化、同投与群の雌で体重増加抑制、摂餌量減少及び肝細胞空胞化が認められた。(参照 41)

(7) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、300、1,000 及び 4,000 ppm : 平均検体摂取量は表 28 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。

³ 本試験は動物数が少ないことから、参考資料とした。

表 28 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		300 ppm	1,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	19.7	66.0	260
	雌	24.3	79.7	303

4,000 ppm 投与群の雌雄で自発運動量（移動距離）の減少が認められたが、これらの所見は直接的な神経毒性によるものではなく、体重増加抑制及び摂餌量減少に関連する二次的影響と考えられた。また、神経病理組織学的検査結果に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、4,000 ppm 投与群の雌雄において体重増加抑制、摂餌量減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：66.0 mg/kg 体重/日、雌：79.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 42）

（8）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、5 日/週）投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 43）

（9）28 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 AB）

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた代謝物 AB の混餌（代謝物 AB：0、2,000、6,000 及び 12,000 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 29 28 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		2,000 ppm	6,000 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	175	497	1,020
	雌	176	525	1,110

本試験において、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 12,000 ppm（雄：1,020 mg/kg 体重/日、雌：1,110 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 44）

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、15、50 及び 200 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 30 に示されている。

200 mg/kg 体重/日投与群の雄で精巣の絶対及び補正重量の減少が認められたが、背景データの範囲内であり、病理組織学的変化が認められなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

本試験において、200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 45）

表 30 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
200 mg/kg 体重/日	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ 肝絶対及び補正重量増加 ・ ALP 増加 ・ Glu、Chol 及びビリルビン減少	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ ALP 増加 ・ Glu 減少
50 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	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）

Wistar ラット（主群：一群雌雄各 52 匹、52 週と殺群：一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,200 及び 3,600 ppm：平均検体摂取量は表 31 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 31 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		200 ppm	1,200 ppm	3,600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	11	67	218
	雌	14	86	261

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 32、子宮の腫瘍発生頻度は表 33 に示されている。

検体投与に関連した腫瘍性病変として、3,600 ppm 投与群の雌で、104 週後に子宮腺癌の発生頻度（9/52 例）が対照群（0/52 例）に比べ有意に増加した。本腫瘍の頻度は対照群で、当該試験と同時期の試験実施施設での背景データ（5 試験、0%～19%）の下限であったが、3,600 ppm 群ではほぼ上限を示したことから、投与による影響であると判断した。

全投与群の雌で変異肝細胞巣（好酸性）の頻度が用量相関性はないが有意に増加した。この増加は対照群の頻度が 2/52（3.8%）と、当該試験と同時期の試験

実施施設での背景データ（5 試験、7%～32%）を下回っていたことに起因すると考えられることから、投与の影響でないと判断した。

本試験において、1,200 ppm 以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等、同投与群の雌で甲状腺好塩基性コロイド、ろ胞上皮剥離等が認められたことから、無毒性量は雌雄で 200 ppm（雄：11 mg/kg 体重/日、雌：14 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 46）

（子宮腫瘍の発生メカニズムに関しては [14. (2)] を参照。）

表 32-1 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
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
3,600 ppm	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ GGT 増加 ・ 肝細胞色素沈着、変異肝細胞巣（好酸性） ・ 甲状腺好塩基性コロイド ・ Alb 増加	・ TP 及び Chol 増加 ・ 肝絶対[§]及び補正重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大及び肝細胞色素沈着 ・ 摂餌量減少 ・ Alb 増加
1,200 ppm 以上	・ TP 増加 ・ 肝絶対及び補正重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大	・ 体重増加抑制 ・ 甲状腺好塩基性コロイド及びろ胞上皮剥離
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

表 32-2 52 週と殺群（1 年間慢性毒性試験群）で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
3,600 ppm	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ 小葉中心性肝細胞肥大及び肝細胞色素沈着	・ 摂餌量減少 ・ Chol 増加 ・ 肝絶対[§]及び補正重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大及び肝細胞色素沈着
1,200 ppm 以上	・ TP 増加 ・ 肝絶対及び補正重量増加 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大	・ 体重増加抑制
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

表 33 子宮の腫瘍発生頻度

投与群	0 ppm	200 ppm	1,250 ppm	3,600 ppm
検査動物数	52	52	52	52
腺腫	0	0	1	0
腺癌	0 [§]	3 (4.7%)	2 (3.1%)	9* (17.3%)

注) ・試験機関背景対照発現頻度 (2002～2007 年に開始した全 5 試験) : 0%～19%

・ RITA (Registry of Industrial Toxicology Animal -data) 背景対照発現頻度 (試験期間 22～25 か月間の試験) : 0%～28%

§ : Peto 傾向検定 (群 1～4) で増加傾向、 $p < 0.05$

* : Fisher 直接確率検定、 $p < 0.01$

(3) 80 週間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、200、1,250 及び 7,000 ppm : 平均検体摂取量は表 34 参照) 投与による 80 週間発がん性試験が実施された。

表 34 80 週間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	1,250 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	25	157	900
	雌	29	185	1,000

雄の肝腫瘍の発生頻度は表 35 に示されている。

7,000 ppm 投与群雄において肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計の発生頻度が有意に増加した。肝細胞腺腫の発生頻度 (30%) 及び肝細胞癌の発生頻度 (20%) は、当該試験と同時期に同一の試験実施施設において行われた 3 試験の背景データ (腺腫 : 10%～28%、癌 : 6%～10%) をいずれも上回っていたことから、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計の発生頻度の増加は投与による影響であると判断した。

本試験において、7,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,250 ppm (雄 : 157 mg/kg 体重/日、雌 : 185 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 47)

(肝腫瘍の発生メカニズムに関しては [14. (3)] を参照。)

表 35 雄の肝腫瘍の発生頻度

投与群	0 ppm	200 ppm	1,250 ppm	7,000 ppm
検査動物数	50	50	50	50
肝細胞腺腫	7 (14%)	9 (18%)	10 (20%)	15 (30%)
肝細胞癌	5 (10%)	5 (10%)	3 (6%)	10 (20%)
肝細胞腺腫+癌	9 [§] (18%)	13 (26%)	12 (24%)	19 [*] (38%)

注) ・試験機関背景対照発現頻度 (3 試験) : 肝細胞腺腫 ; 10%~28%、肝細胞癌 ; 6%~10%

・RITA (Registry of Industrial Toxicology Animal -data) 背景対照発現頻度 (試験期間 18 ~19 か月間の試験) : 肝細胞腺腫 ; 0%~13.6%、肝細胞癌 ; 4.0%~22.0%

§ : Peto 傾向検定 (1~4 群) で増加傾向、 $p<0.05$

* : Fisher 直接確率検定、 $p<0.05$

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、200、500 及び 1,500 ppm : 平均検体摂取量は表 36 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 36 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群			200 ppm	500 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	16	41	120
		雌	18	46	143
	F ₁ 世代	雄	17	43	134
		雌	19	47	141

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

1,500 ppm 投与群の P 及び F₁ 世代で黄体数の減少、同投与群の P 世代で原始卵胞数の減少、F₁ 世代で発育卵胞 (胞状卵胞を含む) 数の減少が認められた。また同投与群の両世代では膈スミアにおいて哺育期の発情休止期を示す個体が増加した。原始卵胞数については投与期間がより長期の F₁ 世代で確認されなかったことから、偶発的なものと考えられた。黄体数の減少、発育卵胞数の減少については、哺育期の同群での児動物の体重増加抑制による授乳期間が延びたために母動物の発情周期回帰が遅延したことによるものと考えられた。対照群の性周期回帰時の黄体像に対し、1,500 ppm 投与群の大部分が妊娠黄体であったことも回帰遅延を裏付けていると考えられた。したがってこれらの変化は、児動物の体重増加抑制による間接的な変化であり、検体投与による直接的な影響ではないと考えられた。

本試験において、親動物では 1,500 ppm 投与群の P 世代雌雄及び F₁ 世代雌雄

で肝絶対及び補正重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等が、児動物では 1,500 ppm 投与群の F₁ 世代雌雄及び F₂ 世代雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 500 ppm（P 雄：41 mg/kg 体重/日、P 雌：46 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：43 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：47 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 48）

表 37 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	1,500 ppm	- 肝及び甲状腺絶対及び補正重量増加 - 小葉中心性肝細胞肥大[§]	- 体重増加抑制及び摂餌量減少 - 肝絶対及び補正重量増加 - 小葉中心性肝細胞肥大[§]	- 肝絶対及び補正重量増加 - 小葉中心性肝細胞肥大[§] - 甲状腺び漫性ろ胞肥大[§]	- 体重増加抑制及び摂餌量減少 - 肝絶対及び補正重量増加 - 卵巣及び子宮絶対及び補正重量減少 - 小葉中心性肝細胞肥大[§]
	500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性試験なし	毒性所見なし
児動物	1,500 ppm	体重増加抑制（哺育 14 及び 21 日）	- 体重増加抑制（哺育 14 及び 21 日） - 膣開口遅延^{§§}	体重増加抑制（哺育 14 及び 21 日）	体重増加抑制（哺育 14 及び 21 日）
	500 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

§：統計学的有意差はないが毒性影響と判断した。

§§：体重増加抑制に伴う二次的な遅延であると考えられた。

（2）発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～20 日に強制経口（原体：0、25、100 及び 200 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、100 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児ではいずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物で 25 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 200 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 49）

（3）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 7～28 日に強制経口（原体：0、25、100 及び 200 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

200 mg/kg 体重/日投与群の胎児において、第 13 肋骨の発生頻度の増加が統計学的に有意に認められたが、背景データの範囲内であり検体投与による影響ではないと考えられた。

本試験において、200 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制、摂餌量減少等が、胎児で低体重が認められたことから、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 50）

表 38 発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
200 mg/kg 体重/日	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ 糞量減少 ・ 肝絶対及び比重量 ⁴ 増加 [§]	・ 低体重
100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：比重量について統計学的解析はされていないが毒性影響と判断した。

（４）発生毒性試験（ウサギ、代謝物 AB）

NZW ウサギ（一群雌 25 匹、1,000 mg/kg 体重/日投与群：35 匹、対照群：60 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（代謝物 AB：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、1,000 mg/kg 体重/日投与群において、死亡及び流産の頻度増加並びに体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。胎児では、いずれの投与群においても毒性所見は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 300 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 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 65、72）

1 3. 遺伝毒性試験

セダキサン（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスリンフォーマ TK 試験、マウスを用いた小核試験及びラット肝細胞を用いた UDS 試験が実施された。

試験結果は表 39 に示されているとおり、全て陰性であったことから、セダキサンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 51～55、65、73）

⁴ 体重比重量のことを比重量という（以下同じ。）。

表 39 遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> [WP2(pKM101)、WP2uvrA(pKM101)株]	①3～5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレート法) ②33～5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球細胞	70.8～217 µg/mL (+/-S9) (4 時間処理) 23.1～70.8 µg/mL (-S9) (22 時間処理)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ⁺)	①13.8～110 µg/mL (+S9) 6.9～82.5 µg/mL (-S9) ②20～100 µg/mL (+S9) 20～90 µg/mL (-S9)	陰性
in vivo	小核試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	UDS 試験	SD ラット(肝細胞) (一群雄 4 匹)	667 及び 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 2 又は 16 時間後に標本作成)	陰性
	UDS 試験	Wistar ラット(肝細胞) (一群雄 4 匹)	1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 4 又は 16 時間後に標本作成)	陰性

+/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 AB（植物及び土壌由来）の細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びマウスリンフォーマ TK 試験並びに原体混在物 4 の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 40 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 56～58、65、74）

表 40 遺伝毒性試験概要（代謝物 AB 及び原体混在物 4）

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 AB	in vitro	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> [WP2(pKM101)、WP2uvrA(pKM101)株]	①3～5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレート法) ②33～5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性
		染色体異常試験	ヒトリンパ球細胞	①328.4～1,006 µg/mL (+S9) 575～1,760 µg/mL (-S9) (4 時間処理) ②575～1,760 µg/mL (-S9) (22 時間処理) 575～1,760 µg/mL (+S9) (4 時間処理)	陰性
		遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ^{+/+})	55～1,760 µg/mL (+/-S9)	陰性
原体混在物 4		復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> [WP2 (pKM101)、WP2uvrA (pKM101)株]	①3～5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレート法) ②10～5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性

+/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) 28 日間亜急性毒性試験（異性体比較試験）（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）を用い、等量混合物（セダキサンのトランス体：シス体＝1：1 混合物）、トランス体及びシス体を 28 日間混餌（各検体：0、500、2,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 41 参照）投与し、異性体間での毒性の比較試験が実施された。血漿中濃度推移の検討において、等量混合物はトランス体及びシス体を分別定量し、それぞれの血漿中薬物動態学的パラメータを算出した。

表 41 28 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			500 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm
平均検体 摂取量 (mg/kg 体重/日)	等量混合物 (トランス体：シ ス体＝1：1)	雄	47.5	181	445
		雌	46.7	181	428
	トランス体	雄	47.0	187	438
		雌	48.4	177	384
	シス体	雄	45.9	183	438
		雌	47.6	180	436

各投与群で認められた影響は表 42 に、肝臓生化学検査結果は表 43 に、血漿中薬物動態学的パラメータは表 44 にそれぞれ示されている。

全ての検体投与群の雌雄で肝 PROD 活性及びテストステロン 16 β -水酸化酵素（16 β TH）活性の増加が認められ、セダキサンは CYP2B アイソフォームの誘導物質であると考えられた。一方、EROD 活性の増加は軽度であったことから、CYP1A アイソフォーム誘導能は低いと考えられた。

いずれの検体投与群の雌においても 16 α TH 及び 2 α TH が増加、又は 2 β TH 及び 6 β TH が増加したことから、セダキサン投与によりそれぞれ CYP2C11 又は CYP3A が誘導されることが考えられた。

免疫ブロット法において、全ての検体投与群において CYP2B 及び CYP3A の増加が認められた。

血漿中濃度推移分析の結果、トランス体の C_{max} 及び AUC はシス体よりも高い値を示した。

等量混合物、トランス体及びシス体の標的臓器は肝臓であり、毒性所見の発生頻度、影響の程度及び薬物代謝酵素誘導に質的な差は認められなかった。（参照 59）

表 42 28 日間亜急性毒性試験（異性体）（ラット）で認められた影響

	投与群	雄	雌
等量混合物 （トランス 体：シス体 =1：1）	5,000 ppm	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少[§] ・ TP、Chol、TG 及び Ure 増加 ・ GGT 及び ALP 増加 ・ 滑面小胞体、脂肪滴及びライソゾームの増加 ・ 濃縮細胞の増加	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少[§] ・ T.Bil 増加 ・ ALT 及び GGT 増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 滑面小胞体、脂肪滴及びライソゾームの増加 ・ 濃縮細胞の増加
	2,000 ppm 以上	・ 肝絶対及び補正重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大	・ 肝絶対及び補正重量増加 ・ TP、Chol 及び TG 増加
	500 ppm	・ 毒性所見なし	・ TG 増加
トランス体	5,000 ppm	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少[§] ・ T.Bil 及び Ure 増加 ・ TP、Chol 及び TG 増加 ・ 滑面小胞体、脂肪滴及びライソゾームの増加 ・ 濃縮細胞の増加	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少[§] ・ T.Bil 増加 ・ ALT 及び GGT 増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 滑面小胞体、脂肪滴及びライソゾームの増加 ・ 濃縮細胞の増加
	2,000 ppm 以上	・ 肝絶対及び補正重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大	・ 肝絶対及び補正重量増加 ・ TP、Chol 及び TG 増加
	500 ppm	・ 毒性所見なし	・ TG 増加
シス体	5,000 ppm	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少[§] ・ 肝絶対及び補正重量増加 ・ Chol 及び TG 増加 ・ GGT 及び CK 増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 滑面小胞体、脂肪滴及びライソゾームの増加 ・ 濃縮細胞の増加	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少[§] ・ 肝絶対及び補正重量増加 ・ 子宮絶対及び補正重量増加 ・ TP 増加 ・ GGT 増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 滑面小胞体、脂肪滴及びライソゾームの増加 ・ 濃縮細胞の増加
	2,000 ppm 以上	・ TP 増加	・ Chol 及び TG 増加
	500 ppm	・ 毒性所見なし	・ TP 及び Chol 増加

§：摂餌量について統計学的解析はされていないが毒性影響と判断した。

表 43 肝臓生化学検査結果

投与群		薬物代謝酵素活性 (活性/mg タンパク) ¹⁾							
		PROD	EROD	7 α TH	6 β TH	16 α TH	16 β TH	2 α TH	2 β TH
等量混合物 (トランス体 : シス体 = 1 : 1)									
5,000 ppm	雄	50*	1.0	1.6*	1.4	0.6 [§]	22.4 [§]	0.1 [§]	1.3
	雌	12*	1.7*	2.0*	10.9 [§]	18.6 [§]	19.7 [§]	2.3 [#]	13.7 [§]
2,000 ppm	雄	73*	1.5	1.6 [#]	2.2 [§]	0.9	23.4 [§]	0.4 [#]	1.2
	雌	10*	1.5 [#]	1.3	3.2	6.7	6.5	1.9	3.7
500 ppm	雄	3.5*	1.3	1.1	1.2	0.7*	4.4	0.8	1.0
	雌	2*	1.2	1.0	1.4	2.0	1.8	0.9	1.4
トランス体									
5,000 ppm	雄	118*	0.8 [#]	1.8*	1.9*	0.8	35.6 [§]	0.2 [§]	1.1
	雌	12*	1.4	1.5	3.9	13.4*	14.4*	1.0	4.1
2,000 ppm	雄	64*	1.1	1.4	1.4	0.7*	24.2 [§]	0.2 [§]	0.8
	雌	18*	1.3	1.4	2.9	13.3*	13.6*	1.0	2.9
500 ppm	雄	2*	1.1	1.3	1.1	0.7*	2.2	0.6	0.9
	雌	1.3	1.1	1.0	0.9	1.3	1.2	0.7	0.9
シス体									
5,000 ppm	雄	46*	1.4	1.2	1.7 [#]	0.6 [§]	20.7 [§]	0.2 [§]	1.8 [§]
	雌	9*	1.5 [#]	1.7 [#]	8.8 [§]	11.2*	11.9 [#]	3.4 [§]	11.8 [§]
2,000 ppm	雄	52*	1.6 [#]	1.4 [#]	2.3 [§]	0.8 [#]	20.0 [§]	0.4*	1.5*
	雌	7*	1.4 [#]	1.3	4.6	5.5	5.4	1.2	6.1 [#]
500 ppm	雄	5.5*	2 [#]	1.4	1.2	0.8 [#]	4.8	0.7	0.9
	雌	2.3*	1.5 [#]	1.3	1.2	2.1	2.0	0.8	1.3

1) : 数値は対照群に対する変動倍率を示す。

: p<0.05、* : p<0.01、[§] : p<0.001

表 44 血漿中薬物動態学的パラメータ

等量混合物（トランス体） ¹⁾						
性別	雄			雌		
投与量	500 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm	500 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm
T _{max} (hr)	17	19	23	12	16	19
C _{max} (μg/g)	0.112	1.22	1.61	0.0915	0.555	0.843
AUC (hr・μg/g)	1.42	14.3	21.2	1.23	8.48	11.4
等量混合物（シス体） ¹⁾						
性別	雄			雌		
投与量	500 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm	500 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm
T _{max} (hr)	20	19	19	—	17	19
C _{max} (μg/g)	0.0275	0.101	0.120	—	0.134	0.147
AUC (hr・μg/g)	0.320	1.42	2.03	—	1.55	1.78
トランス体						
性別	雄			雌		
投与量	500 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm	500 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm
T _{max} (hr)	12	16	19	13	13	20
C _{max} (μg/g)	0.391	4.61	3.40	0.198	2.50	3.37
AUC (hr・μg/g)	4.89	59.0	44.8	2.73	28.6	44.6
シス体						
性別	雄			雌		
投与量	500 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm	500 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm
T _{max} (hr)	—	20	16	—	16	16
C _{max} (μg/g)	—	0.676	0.526	—	0.266	0.635
AUC (hr・μg/g)	—	5.53	6.45	—	2.63	6.38

1)：等量混合物のトランス体及びシス体を分別定量し、パラメータを算出した。

—：分析せず。

(2) 子宮腫瘍の発生機序検討試験

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] において、3,600 ppm 投与群の雌で子宮腺癌の発生頻度増加が認められたことから、セダキサンによる子宮腺癌の発生機序検討試験が実施された。

① 子宮肥大試験（ラット）

卵巣を摘出した Wistar ラット（一群雌 6 匹）を用いて、セダキサンを 3 日間強制経口（原体：0、375 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与し、最終投与約 24 時間後にと殺して、子宮への影響が検討された。

検体投与群において、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。子宮の重量及び肉眼病理検査において、検体投与による影響は認められなかった。本試験条件下でセダキサンは、卵巣摘出ラット子宮に対してエストロゲン様作用を示さなかった。（参照 64、75）

② 血中プロラクチン等濃度測定試験（ラット）

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] の 52 週と殺群における 0、1,200 及び 3,600 ppm 投与群の雌ラットから採取した血清を用いて、プロラクチン、レプチン及びアディポネクチン濃度が測定された。

各投与群の血中プロラクチン、レプチン及びアディポネクチン濃度は表 45 に示されている。

プロラクチン濃度は、対照群と検体投与群に差は認められなかったが、個体差が大きく、検体投与による影響を評価することはできなかった。

レプチン濃度は、用量増加に伴って減少する傾向がみられ、3,600 ppm 投与群の平均レプチン濃度は対照群平均よりも 18%低かった。全ての群においてレプチン濃度は体重と相関しており、3,600 ppm 投与群で体重増加抑制が認められたことから、3,600 ppm 投与群でのレプチン濃度の低値は検体投与の影響と考えられた。

アディポネクチン濃度については、検体投与による影響は認められなかった。
(参照 65、76)

表 45 血中プロラクチン、レプチン及びアディポネクチン濃度 (ng/mL)

検査項目	投与群		
	0 ppm	1,000 ppm	3,600 ppm
プロラクチン	67.5±56.0[12]	67.7±61.6[11]	70.5±60.2[10]
レプチン	4.46±2.62[12]	4.37±3.21[11] (98)	3.65±1.49[10] (82)
アディポネクチン	29.9±6.8[11]	24.8±11.1[9] (83)	28.7±6.8[9] (96)
体重(g)	276±20[12]	277±36[11] (100)	239±22[10]** (87)

注) 値は平均値±標準偏差

[] : 動物数、() : 対照群平均値を 100 とした時の値

* : p<0.05、** : p<0.01 (Dunnett 検定)

③ チロシンヒドロキシラーゼ蛋白及び mRNA 発現測定（ラット）

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] の主群における 0、1,200 及び 3,600 ppm 投与群の雌ラット（各群 12 匹）の視床下部のホルマリン固定パラフィン包埋標本を用いて、免疫組織化学的検査及び *in situ* ハイブリダイゼーションにより弓状核及び正中隆起における隆起漏斗系ドーパミン作動性ニューロンのチロシンヒドロキシラーゼの蛋白及び mRNA の発現レベルについて画像解析により検討された。

結果は表 46 に示されている。

視床下部の隆起漏斗系ドーパミン作動性ニューロンにおいて、1,200 及び 3,600

ppm 投与群でチロシンヒドロキシラーゼ蛋白の統計学的に有意な増加が認められたが、用量相関性は明確ではなかった。また、3,600 ppm 投与群で、チロシンヒドロキシラーゼ mRNA 発現レベルの統計学的に有意な増加が認められた。(参照 65、77)

表 46 チロシンヒドロキシラーゼ蛋白及び mRNA 染色面積 (μm^2)

検査項目	染色領域	投与群		
		0 ppm	1,200 ppm	3,600 ppm
チロシンヒドロキシラーゼ蛋白	弓状核	3,060 $\pm$ 2,790	7,820 $\pm$ 4,270**	5,620 $\pm$ 5,010
	正中隆起	4,060 $\pm$ 3,450	11,200 $\pm$ 10,900*	8,520 $\pm$ 6,850*
チロシンヒドロキシラーゼ mRNA	弓状核	5,130 $\pm$ 4,190	5,390 $\pm$ 5,480	9,490 $\pm$ 5,330*
	正中隆起	1,090 $\pm$ 1,320	1,030 $\pm$ 930	1,850 $\pm$ 2,320

注) 値は平均値 $\pm$ 標準偏差

* : $p<0.05$ 、** : $p<0.01$ (Student の t 検定)

④ ドーパミン受容体結合試験

ヒトドーパミン D_{2S} 受容体遺伝子発現 HEK-293 細胞を用いて、セダキサン(処理濃度 : 10 μM) のドーパミン D_{2S} 受容体結合能について検討された。

本試験において、セダキサンにドーパミン D_{2S} 受容体との結合作用は認められなかった。(参照 65、79)

⑤ 性周期確認試験

ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験 [10. (2)] 及び 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] のと殺時期の異なる雌ラット 212 匹における膣、子宮及び卵巣のヘマトキシリン・エオジン染色標本を用いて、各個体の発情周期段階が分類された⁵。発情周期は主に膣標本の特徴から発情間期、発情前期、発情期及び発情後期に分類された。更に、規則的な周期性のない高齢ラットについては、連続発情、断続的偽妊娠及び連続非発情の 3 段階に分類された。

高齢ラット(投与 53 週超)における膣病理所見及び発情周期の分類は表 47 に示されている。

投与 52 週までのラットでは、膣病理所見及びそれを基にした発情周期の分類に对照群と検体投与群の間で明確な差は認められなかった。投与 53 週を超える高齢ラット(投与 53 週以降の途中死亡+投与 104 週最終と殺)では、主に断続的偽妊娠又は連続非発情が認められた。3,600 ppm 投与群では、对照群に比べて

⁵ : Westwood FR: The female rat reproductive cycle: A practical histological guide to staging. Toxicol. Pathol. 2008; 36: 375-384

断続的偽妊娠及び膣粘液形成化の発現頻度が低く、連続非発情の発現頻度が高かった。しかしながら、発情周期性の有無を病理組織学的検査で判断することは困難と考えられた。（参照 65、78）

表 47 高齢ラット（投与 53 週超）における膣病理所見及び発情周期の分類

投与群	0 ppm	1,200 ppm	3,600 ppm
膣病理所見（検査動物数）	(50)	(52)	(51)
異常なし	4	4	1
上皮；不活性	15	18	27
粘液形成化	29	29	21
角質化	2	1	2
膣を主とした病理組織学的所見による分類（検査動物数）	(50)	(52)	(51)
発情間期と類似の所見	2	2	1
発情前期と類似の所見	1	1	2
発情期と類似の所見	2	0	1
発情後期と類似の所見	1	2	0
老化段階	44	47	47
連続非発情	15	18	27
断続的偽妊娠	29	28	19
連続発情	0	1	1

＜セダキサン投与によるラットの子宮腺癌発生機序に対するまとめ＞

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] において、3,600 ppm 投与群の雌で子宮腺癌の発生頻度増加が認められた。

[14. (2)①～⑤] の結果から、子宮腺癌の発生機序を明らかにすることはできなかった。

（３）肝臓腫瘍の発生機序検討試験

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] の 3,600 ppm 投与群の雄において変異肝細胞巢の発生頻度増加が、マウスを用いた 80 週間発がん性試験 [11. (3)] の 7,000 ppm 投与群の雄において、肝臓腫瘍の発生頻度増加がそれぞれ認められたことから、セダキサンによる肝臓腫瘍の発生機序検討試験が実施された。

① 28 日間混餌投与による肝臓及び甲状腺への影響検討試験（ラット）

Wistar ラット（一群雄 15 匹）にセダキサンを 1、3、7、14 又は 28 日間混餌（原体：0、1,200 及び 3,600 ppm、平均検体摂取量は表 48 参照）投与して、肝臓及び甲状腺に対する影響検討試験が実施された。また、対照群及び 3,600 ppm 投与群においては、28 日間の投与期間終了後に 60 日間基礎飼料のみを投与する

回復群が設定された。陽性対照としてフェノバルビタールナトリウム（NaPB）（1,200 ppm、混餌投与）投与群が設けられた。

表 48 28 日間混餌投与による肝臓及び甲状腺への影響検討試験（ラット）の
平均検体摂取量

投与群	1,200 ppm	3,600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	95.4	278

各投与群で認められた影響は表 49、BrdU 標識率測定結果は表 50、T₃、T₄ 及び TSH 濃度測定結果は表 51、肝薬物代謝酵素誘導測定結果は表 52 にそれぞれ示されている。

セダキサン投与群において、肝臓及び甲状腺の絶対重量及び補正重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大が認められ、BrdU 標識率及び T₄ を基質とした UGT 活性、肝ミクロソーム蛋白量、PROD 活性及び総 P450 含量（3,600 ppm 投与群のみ）の増加が認められた。また、検体投与により総 T₃ の減少が投与初期に認められたが、総 T₄ 及び TSH への明確な影響は認められなかった。回復期間後には検体投与群で認められたいずれの所見も認められず、これらの変化は可逆的であると考えられた。（参照 65、81）

表 49 各投与群で認められた影響

投与群	1 日間投与	3 日間投与	7 日間投与	14 日間投与	28 日間投与
3,600 ppm	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ 総 T₃ 及び T₄ 減少	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少	・ 体重増加抑制 ・ TG 増加 ・ 肝ミクロソーム蛋白量増加 ・ 総 P450 含量増加	・ 体重増加抑制 ・ TG 増加 ・ 総 T₄ 増加	・ 体重増加抑制
1,200 ppm 以上	・ BrdU 標識率増加 ・ 肝 UGT 活性増加	・ 肝絶対及び補正重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 総 T₃ 減少 ・ TSH 減少 ・ 肝ミクロソーム蛋白量及び UGT 活性増加	・ 肝絶対及び補正重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 総 T₃ 減少及び総 T₄ 増加 ・ 肝 UGT 活性増加 ・ PROD 活性増加	・ 肝絶対及び補正重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 総 T₃ 減少 ・ 肝ミクロソーム蛋白量及び UGT 活性増加	・ 肝及び甲状腺絶対及び補正重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 総 T₃ 増加 ・ 肝ミクロソーム蛋白量及び UGT 活性増加

表 50 BrdU 標識率測定結果 (%)

投与期間	セダキサン		NaPB
	1,200 ppm	3,600 ppm	1,200 ppm
1 日間投与	281 ^{↑↑}	394 ^{↑↑}	222 ^{↑↑}
3 日間投与	176 [↑]	140	444 ^{↑↑}
7 日間投与	184	161	367 ^{↑↑}
14 日間投与	264 ^{↑↑}	100	196 ^{↑↑}
28 日間投与	123	173	288 [↑]

注) 表中の数字は、対照群を 100 とした場合の変動の目安(%)を示す。

↑: p<0.05、↑↑: p<0.01 (Dunnett 検定)

表 51 T₃、T₄ 及び TSH 濃度測定結果

検査項目	投与期間	セダキサン		NaPB
		1,200 ppm	3,600 ppm	1,200 ppm
遊離体 T ₃ (pmol/L)	1 日間	6.45±0.65(145) ^{↑↑}	5.71±0.42(128) ^{↑↑}	5.37±0.41(120) ^{↑↑}
	3 日間	10.3±0.6(195) ^{↑↑}	9.62±1.12(183) ^{↑↑}	8.89±0.59(169) ^{↑↑}
	7 日間	5.43±0.36(115)	6.85±1.95(145) ^{↑↑}	8.96±0.64(190) ^{↑↑}
	14 日間	8.72±0.94(167) [↑]	10.2±1.2(194) ^{↑↑}	9.21±1.21(176) ^{↑↑}
	28 日間	8.67±1.31(177) ^{↑↑}	8.93±1.22(182) ^{↑↑}	7.93±0.72(162) ^{↑↑}
	28 日間 (回復群)		8.25±0.86(129) ^{↑↑}	
遊離体 T ₄ (ng/dL)	1 日間	2.65±0.22(123) ^{↑↑}	2.18±0.20(101)	1.89±0.29(87) [↓]
	3 日間	2.41±0.34(112) [↑]	2.72±0.26(127) ^{↑↑}	2.00±0.13(94) [↓]
	7 日間	2.17±0.15(121) ^{↑↑}	2.57±0.34(143) ^{↑↑}	2.14±0.12(119) ^{↑↑}
	14 日間	2.17±0.22(101)	2.81±0.29(131) ^{↑↑}	2.01±0.19(94) [↓]
	28 日間	2.37±0.35(125) ^{↑↑}	3.17±0.33(167) ^{↑↑}	1.89±0.35(99)
	28 日間 (回復群)		2.10±0.22(120) ^{↑↑}	
総 T ₃ (ng/mL)	1 日間	1.13±0.22(88)	0.945±0.198(73) ^{↓↓}	0.879±0.249(68) ^{↓↓}
	3 日間	0.908±0.147(81) ^{↓↓}	0.944±0.199(84) ^{↓↓}	0.725±0.133(64) ^{↓↓}
	7 日間	0.673±0.089(54) ^{↓↓}	0.923±0.278(75) ^{↓↓}	0.849±0.132(69) ^{↓↓}
	14 日間	0.797±0.186(71) ^{↓↓}	0.582±0.138(52) ^{↓↓}	0.514±0.139(46) ^{↓↓}
	28 日間	1.15±0.33(130) [↑]	1.29±0.34(146) ^{↑↑}	1.21±0.25(136) ^{↑↑}
	28 日間 (回復群)		0.943±0.234(82) [↓]	
総 T ₄ (μg/dL)	1 日間	3.67±0.71(95)	2.73±0.56(71) ^{↓↓}	3.14±0.82(81) [↓]
	3 日間	3.43±0.60(85)	3.53±0.91(88)	2.54±0.60(63) ^{↓↓}
	7 日間	3.98±0.75(125) [↑]	3.98±0.89(125) [↑]	2.39±0.63(75) [↓]
	14 日間	3.82±1.03(90)	5.25±0.91(124) ^{↑↑}	4.06±0.60(96)
	28 日間	3.94±0.87(117)	3.52±0.71(105)	2.82±0.63(84) [↓]
	28 日間 (回復群)		3.55±0.73(96)	

検査項目	投与期間	セダキサン		NaPB
		1,200 ppm	3,600 ppm	1,200 ppm
TSH ^a (ng/mL)	1 日間	0.886±0.397(133) 1.11±0.38(148) [↑]	0.565±0.272(85) 0.831±0.322(111)	1.01±0.47(152) [↑] 0.839±0.467(112)
	3 日間	0.973±0.336(57) [↓] 1.09±0.39(89)	0.824±0.400(48) ^{↓↓} 0.889±0.391(73)	1.46±1.09(86) 1.28±0.68(105)
	7 日間	1.16±0.62(153) [↑] 1.11±0.60(145)	0.744±0.335(99) 0.787±0.307(102)	1.07±0.76(141) 1.33±0.72(172) [↑]
	14 日間	1.98±2.24(133) 1.50±1.64(195)	0.695±0.441(47) [↓] 0.972±0.358(126)	2.59±1.91(174) [↑] 2.41±1.00(314) ^{↑↑}
	28 日間	0.997±0.841(78) 1.08±0.78(123)	1.17±0.56(91) 1.18±0.63(134)	1.91±1.10(149) 1.93±0.76(220) ^{↑↑}
	28 日間 (回復群)		0.684±0.363(126) 0.856±0.498(128)	

注) 0内の数字は、対照群を 100 とした場合の変動の目安(%)を示す。

↑↑: p<0.05、↓↓↑: p<0.01 (Dunnett 検定)

^a: 上段は ELISA 法、下段はラジオイムノアッセイ法による測定値。

/: 該当なし

表 52 肝薬物代謝酵素誘導測定結果

検査項目	投与期間	セダキサン		NaPB
		1,200 ppm	3,600 ppm	1,200 ppm
肝ミクロソーム蛋白 (mg/g liver)	1 日間	27.9(100)	28.7(103)	25.5(92)
	3 日間	34.3(113) ^{↑↑}	34.4(114) ^{↑↑}	34.3(113) ^{↑↑}
	7 日間	30.9(108)	33.1(116) ^{↑↑}	37.6(132) ^{↑↑}
	14 日間	33.8(122) ^{↑↑}	35.8(130) ^{↑↑}	40.0(145) ^{↑↑}
	28 日間	31.9(113) ^{↑↑}	34.6(122) ^{↑↑}	37.7(133) ^{↑↑}
	28 日間 (回復群)		29.4(96)	
蛋白量(mg)当たりの UGT 活性 (基質: T ₄) (pmol/min/mg protein)	1 日間	10.0(130) ^{↑↑}	11.0(143) ^{↑↑}	8.9(116)
	3 日間	15.7(152) ^{↑↑}	24.0(233) ^{↑↑}	15.8(153) ^{↑↑}
	7 日間	10.3(164) ^{↑↑}	17.4(276) ^{↑↑}	12.6(200) ^{↑↑}
	14 日間	10.6(147) ^{↑↑}	15.6(217) ^{↑↑}	13.0(181) ^{↑↑}
	28 日間	8.3(130) [↑]	15.7(245) ^{↑↑}	16.1(252) ^{↑↑}
	28 日間 (回復群)		4.1(85)	
総 P450 含量 (nmol/mg protein)	7 日間	0.38(109)	0.46(131) ^{↑↑}	1.04(297) ^{↑↑}
PROD (基質: 7-pentoxoresorufin) (pmol/min/mg protein)	7 日間	486(3,240) ^{↑↑}	1,040(6,900) ^{↑↑}	1,570(10,500) ^{↑↑}

注) 0内の数字は、対照群を 100 とした場合の変動の目安(%)を示す。

↑↑: p<0.05、↓↓↑: p<0.01 (Dunnett 検定)

/: 該当なし

② 21 日間混餌投与による肝臓への影響検討試験（マウス）

ICR マウス（一群雄各 6 匹）にセダキサンを 1、3、7 又は 21 日間混餌（原体：0、1,250、7,000 及び 14,000 ppm：平均検体摂取量は表 53 参照）投与して、遺伝子発現、薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖活性評価による肝臓への影響検討試験が実施された。陽性対照として 1,4-bis[2-(3,5-dichloropyridyloxy)] benzene（TCPOBOP）腹腔内投与（単回又は 2 回、3 mg/kg 体重、溶媒：DMSO）群が設定された。

表 53 21 日間混餌投与による肝臓への影響検討試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群	1,250 ppm	7,000 ppm	14,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	170	944	1,790

各投与群で認められた影響は表 54、肝細胞増殖活性測定結果（Ki67 標識率及び BrdU 標識率）は表 55、肝 mRNA 含量測定結果（RT-PCR 法）は表 56 にそれぞれ示されている。

7,000 ppm 以上投与群において、肝細胞肥大（小葉中心性又はび慢性）、肝臓の絶対重量及び補正重量の増加が認められ、Ki67 標識率及び BrdU 標識率の増加が認められた。また、遺伝子発現及び薬物代謝酵素誘導に関しては、1,250 ppm 以上投与群において Cyp2b10 mRNA 及び Cyp2c65 mRNA の増加及び PROD 活性の増加、7,000 ppm 以上投与群において Cyp3a11 mRNA 及び Gadd45β mRNA の増加が認められ、14,000 ppm 投与群において 6βTH 活性の増加が認められた。（参照 65、82）

表 54 各投与群で認められた影響

投与群	1 日間投与	3 日間投与	7 日間投与	21 日間投与
14,000 ppm	・小葉中心性肝細胞肥大 [§]	・肝補正重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 [§]	・肝絶対重量増加 ・6βTH 活性増加 ・Gadd45β mRNA 増加	・肝絶対重量増加 ・Cyp3a11 mRNA、Gadd45β mRNA 増加
7,000 ppm 以上	・Cyp3a11 mRNA、Gadd45β mRNA ^b 増加	・摂餌量減少 ・Cyp3a11 mRNA、Gadd45β mRNA ^b 増加	・肝補正重量増加 ・び慢性肝細胞肥大 ^{§ §} ・Ki67 標識率増加 ・BrdU 標識率増加 [§]	・肝補正重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・BrdU 標識率増加 [§] ・Cyp2c65 mRNA 増加
1,250 ppm 以上	・Cyp2b10 mRNA ^a 、Cyp2c65 mRNA 増加	・Cyp2b10 mRNA ^a 、Cyp2c65 mRNA 増加	・PROD 活性増加 ・Cyp2b10 mRNA ^a 、Cyp2c65 mRNA 増加	・Cyp2b10 mRNA ^a 増加

§：統計学的有意差は認められないが、検体投与の影響と判断した。

§ §：7,000 ppm 投与群では有意差なし

a：マイクロアレイを用いた mRNA 測定では、7,000 ppm 以上

b：マイクロアレイを用いた mRNA 測定では、14,000 pm 以上

表 55 肝細胞増殖活性測定結果 (Ki67 標識率及び BrdU 標識率)

測定項目	投与期間/領域		セダキサン			TCPOBOP
			1,250 ppm	7,000 ppm	14,000 ppm	
Ki67 標識率	1 日間投与	全領域	109	141	89	
		第 1 領域	91	104	85	
		第 2 領域	122	136	91	
		第 3 領域	132	230	97	
	3 日間投与	全領域	82	70	78	
		第 1 領域	78	72	67	
		第 2 領域	74	58	101	
		第 3 領域	116	94	84	
	7 日間投与	全領域	96	198 [↑]	199 ^{↑↑}	
		第 1 領域	150	202	219 [↑]	
		第 2 領域	63	195	188	
		第 3 領域	73	205 [↑]	190 [↑]	
	21 日間投与	全領域	48 ^{↓↓}	97	105	
		第 1 領域	54 [↓]	141	140	
		第 2 領域	49	91	117	
		第 3 領域	44	59	70	
BrdU 標識率	1 日間投与		148	122	89	170
	3 日間投与		49	103	49	1,410 ^{↑↑}
	7 日間投与		79	141	134	
	21 日間投与		113	163	204	

注) 表中の数字は、対照群を 100 とした場合の変動の目安(%)を示す。

↓↑ : $p<0.05$ 、↓↓↑ : $p<0.01$ (Student の t 検定)

/ : 該当なし

表 56 肝 mRNA 含量測定結果 (RT-PCR 法)

検査 mRNA	投与期間	セダキサン			TCPOBOP
		1,250 ppm	7,000 ppm	14,000 ppm	
Cyp2b10	1 日間投与	44.2 ^{↑↑}	163 ^{↑↑}	231 ^{↑↑}	1,440 ^{↑↑}
	3 日間投与	61.7 ^{↑↑}	197 ^{↑↑}	295 ^{↑↑}	62.4 ^{↑↑}
	7 日間投与	15.4 ^{↑↑}	52.0 ^{↑↑}	98.0 ^{↑↑}	
	21 日間投与	4.4 ^{↑↑}	9.6 ^{↑↑}	19.0 ^{↑↑}	
Cyp2c65	1 日間投与	4.5 ^{↑↑}	13.2 ^{↑↑}	19.6 ^{↑↑}	11.0 ^{↑↑}
	3 日間投与	4.3 ^{↑↑}	20.2 ^{↑↑}	49.0 ^{↑↑}	68.9 ^{↑↑}
	7 日間投与	2.4 ^{↑↑}	14.8 ^{↑↑}	49.1 ^{↑↑}	
	21 日間投与	1.3	13.5 ^{↑↑}	67.0 ^{↑↑}	
Gadd45β	1 日間投与	2.5	12.5 ^{↑↑}	38.8 ^{↑↑}	35.5 ^{↑↑}
	3 日間投与	3.9	20.5 [↑]	7.0 [↑]	20.9 ^{↑↑}
	7 日間投与	1.1	1.7	4.1 ^{↑↑}	
	21 日間投与	0.9	0.7	0.9	
Cdc20	1 日間投与	1.4	2.2	2.0	0.9
	3 日間投与	0.9	1.0	1.5	56.4 ^{↑↑}
	7 日間投与	1.3	1.5	1.1	
	21 日間投与	1.0	1.5	1.3	
Fos	1 日間投与	1.3	1.3	2.9	0.8
	3 日間投与	0.2 ^{↓↓}	0.1 ^{↓↓}	0.1 ^{↓↓}	16.3 [↑]
	7 日間投与	0.9	0.7	0.7	
	21 日間投与	1.1	1.9	1.6	

注) 表中の数字は、対照群を 1 とした場合の変動の目安を示す。

/: 該当なし

③ 28 及び 90 日間混餌投与における肝薬物代謝酵素誘導試験

マウスを用いた 28 日間亜急性毒性試験 [10. (3)] 及び 90 日間亜急性毒性試験 [10. (4)] から得られた肝臓組織標本を用いて、肝薬物代謝酵素誘導が確認された。

結果は表 57 に示されている。

28 日間投与において、7,000 ppm 投与群で総 P450 含量の増加が、1,000 ppm 以上投与群で PROD 活性の増加が認められた。90 日間投与において、7,000 ppm 投与群において総 P450 含量増加、PROD 活性の増加、6βTH 活性の増加が認められたが、6βTH 活性の増加は軽度であった。(参照 65、83)

表 57 28 及び 90 日間混餌投与における肝薬物代謝酵素活性測定結果（マウス）

測定項目	投与群		
	28 日間投与		90 日間投与
	1,000 ppm	7,000 ppm	7,000 ppm
総タンパク量 (mg/g liver)	106	103	99
PCO 活性 (nmol/min/mg protein)	82	104	89
肝ミクロソーム蛋白 (mg/g liver)	109	104	103
総 P450 含量 (nmol/mg protein)	100	148**	140**
EROD 活性 (基質：7-ethoxyresorufin) (pmol/min/ mg protein)	82	103	111
PROD 活性 (基質：7-pentoxoresorufin) (pmol/min/ mg protein)	233**	1,930**	1,400**
6βTH 活性 (nmol/min/mg protein)	95	135	147**
LAH 活性 (nmol/min/mg protein)	83	117	97

注) 表中の数字は対照群平均値を 100 とした時の値

** : p<0.01(Dunnett 検定)

④ ラット培養肝細胞を用いた酵素活性及び DNA 合成誘導検討試験（*in vitro*）

Wistar雄ラットの培養肝細胞を用いて、セダキサンの肝細胞増殖及びP450酵素活性に対する影響検討試験が実施され、ATP含有量、S期標識率、PROD活性及びBROD活性が測定された。陽性対照として、フェノバルビタール（PB）及び上皮成長因子（EGF）が用いられた。

結果は表58に示されている。

セダキサン投与群において、S 期標識率の増加が認められ、細胞増殖の誘導が示唆された。65 μmol/L 以上投与群において認められた S 期標識率の減少は細胞毒性によるものと考えられた。また、30 μmol/L 以上投与群において PROD 活性及び BROD 活性の増加が認められた。陽性対照の PB 投与群でも同様に S 期標識率、PROD 活性及び BROD 活性の増加が認められた。（参照 65、84）

表 58 ラット培養肝細胞酵素活性及び DNA 合成誘導測定結果 (*in vitro*)

検体	溶媒	セダキサン						PB		EGF
投与量	対照 DMSO	1 μmol/L	3 μmol/L	10 μmol/L	30 μmol/L	65 μmol/L	100 μmol/L	100 μmol/L	1,000 μmol/L	25 μmol/L
ATP ^a	538,000 (100)	556,000 (103)	492,000 (91.4)	521,000 (96.9)	495,000 (92.0)	577,000 (107)	421,000 (78.2)	510,000 (94.8)	550,000 (104)	
S 期 標識率 (%)	8.55 (100)	16.1 [†] (188)	19.6 [†] (229)	21.2 [†] (248)	15.2 [†] (178)	4.86 [‡] (56.8)	2.70 [‡] (31.5)	15.5 [†] (181)	12.8 [†] (150)	40.8 [†] (477)
PROD 活性 ^b	0.24 (100)	0.27 (114)	0.33 (139)	0.48 (204)	0.88 [†] (370)	2.14 [†] (903)	2.73 [†] (1,150)	1.03 [†] (432)	2.06 [†] (866)	
BROD 活性 ^c	0.77 (100)	1.26 (163)	1.52 (197)	2.48 (322)	4.88 [†] (634)	13.9 [†] (1,810)	15.8 [†] (2,050)	5.18 [†] (673)	11.1 [†] (1,440)	

() : 対照群平均値を 100 とした値 / : 該当せず

† : p<0.05、‡ : p<0.01 (Dunnett 検定)

a : 単位 luminescence units

b : 単位 pmol resorufin/min/mg、基質 : pentoxyresorufin

c : 単位 pmol resorufin/min/mg、基質 : benzyloxyresorufin

⑤ ヒト培養肝細胞を用いた酵素活性及び DNA 合成誘導検討試験 (*in vitro*)

ヒト男性の培養肝細胞を用いて、セダキサンの肝細胞増殖及びP450酵素活性に対する影響検討試験が実施され、ATP含有量、S期標識率、PROD活性及びBROD活性が測定された。陽性対照として、PB及びEGFが用いられた。

結果は表59に示されている。

30 μmol/L 以上投与群において、ATP 含有量の低下が認められ、細胞毒性が示唆された。1～10 μmol/L 投与群では、BROD 活性の増加が認められたが、S 期標識率及び PROD 活性に影響は認められなかった。PB 投与群では BROD 活性の増加が認められた。(参照 65、85)

表 59 ヒト培養肝細胞酵素活性及び DNA 合成誘導測定結果 (*in vitro*)

検体	溶媒	セダキサン						PB		EGF
投与量	対照 DMSO	1 μmol/L	3 μmol/L	10 μmol/L	30 μmol/L	65 μmol/L	100 μmol/L	100 μmol/L	1,000 μmol/L	25 μmol/L
ATP ^a	339,000 (100)	350,000 (103)	361,000 (107)	320,000 (94.3)	238,000 (70.2)	150,000 (44.4)	85,700 (25.3)	365,000 (108)	341,000 (101)	
S 期 標識率 (%)	0.31 (100)	0.29 (93.5)	0.31 (102)	0.31 (99.3)	0.16 [#] (50.5)	NT	NT	0.26 (85.5)	0.19 (60.1)	3.19 [†] (1,030)
PROD 活性 ^b	0.34 (100)	0.32 (94.9)	0.29 (86.2)	0.36 (107)	0.28 [#] (81.5)	0.32 [#] (95.3)	0.25 [#] (72.3)	0.27 (78.5)	0.46 (136)	
BROD 活性 ^c	1.14 (100)	1.68 [†] (148)	1.99 [†] (175)	3.07 (269)	1.98 [#] (173)	0.62 [#] (54.4)	0.29 [#] (25.3)	2.66 [†] (233)	6.28 [†] (550)	

() : 対照群平均値を 100 とした値 / : 該当せず NT : 細胞毒性のため測定せず

[†] : p<0.05、^{††} : p<0.01 (Dunnett 検定)

^a : 単位 luminescence units

^b : 単位 pmol resorufin/min/mg、基質 : pentoxyresorufin

^c : 単位 pmol resorufin/min/mg、基質 : benzyloxyresorufin

[#] : 細胞毒性のため、統計解析は実施されなかった。

⑥ ヒト、マウス及びラット CAR 活性化作用検討試験 (*in vitro*)

セダキサンのヒト、マウス及びラット CAR3 への結合性を検討するために、ヒト、マウス及びラットの CAR3 発現プラスミド及び CYP2B6 の CAR 応答配列が組み込まれたレポーターベクターを哺乳類 COS-1 細胞に導入したレポーターアッセイが実施された。

モデルリガンドとして、ヒト、マウス及びラット CAR3 に対し、それぞれ CITCO (5 μmol/L)、TCPOBOP (0.5 μM) 及びクロトリマゾール (10 μmol/L) が用いられた。

CAR3 レポーターアッセイの結果は表 60 に示されている。

いずれの処理においても細胞毒性は認められなかった。

セダキサンの添加により、ヒト、マウス及びラットの CAR3 の直接的活性化を介した CYP2B6 プロモーター活性化による転写活性の上昇が認められ、セダキサンはヒト、マウス及びラット由来 CAR の直接活性化物質であることが示唆された。また本条件下では、マウス CAR の活性化はラット又はヒト CAR の活性化よりも強かった。(参照 65、86)

表 60 CAR3 レポーターアッセイの結果（変化率）

コンストラクト	モデル リガンド	セダキサン			
		1 $\mu\text{mol/L}$	3 $\mu\text{mol/L}$	10 $\mu\text{mol/L}$	30 $\mu\text{mol/L}$
ヒト CAR3	10.3*	0.776	0.838	2.11	4.22*
マウス CAR3	45.3*	1.70	5.16*	18.0*	19.3*
ラット CAR3	95.4*	1.13	1.33	2.66*	6.38*

注）表中の数字は溶媒対照群の値を 1 とした場合の変化率

*：p<0.01 (Dunnett の検定又は t 検定、溶媒対照群との比較)

⑦ ヒト、マウス及びラット PXR 活性化作用検討試験（*in vitro*）

セダキサンのヒト、マウス及びラット PXR 活性化能を検討するために、ヒト、マウス及びラット PXR のリガンド結合ドメインと Gal4 の DNA 結合ドメインを融合したレセプター発現ベクター及び Gal4 活性化配列を組み込んだレポーターベクターをヒト胎児由来腎臓（HEK）細胞に導入したアゴニストアッセイが実施された。モデルリガンドとして TO901317（ヒト）及びプレグネノロン-16 α -カルボニトリル（ラット及びマウス）が用いられた。

PXR アゴニストアッセイの結果は表 61 に示されている。

いずれの処理においても細胞毒性は認められなかった。

セダキサン添加により、ヒト及びラット PXR 活性は対照群と比べて 2 倍以上の変化率増加が認められ、セダキサンはヒト及びラット PXR 活性化作用を有すると考えられたが、マウス PXR に対する活性化作用は認められなかった。（参照 65、87）

表 61 PXR アゴニストアッセイの結果（変化率）

コンストラクト	モデルリガンド		セダキサン投与群（ $\mu\text{mol/L}$ ）							
	A	B	0.0137	0.0412	0.123	0.370	1.11	3.33	10.0	30.0
ヒト PXR	26.5*	1.2	1.0	1.0	1.1	1.0	1.3	1.7 [†]	3.0 ^{†*}	3.9 ^{†*}
マウス PXR	1.5	3.1*	1.1	1.1	1.0	1.1	1.2	1.2	1.2	0.8
ラット PXR	32.4*	79.1*	1.0	1.3 [†]	1.3 [†]	1.3 [†]	1.3 [†]	1.5 [†]	1.7 [†]	3.1 ^{†*}

注）・表中の数字は溶媒対照群の値を 1 とした場合の変化率

・モデルリガンドについて、A：TO901317 投与（ヒト：1.11 $\mu\text{mol/L}$ 、ラット及びマウス：10.0 $\mu\text{mol/L}$ ）、B：プレグネノロン-16 α -カルボニトリル投与（20.0 $\mu\text{mol/L}$ ）のデータを示した。

*：アゴニスト活性が認められた。

[†]：p<0.01 (Dunnett 検定)

＜セダキサン投与によるマウスの肝臓腫瘍発生機序に対するまとめ＞

【14. (2)①～⑦】の結果から、雄マウスの肝細胞腺腫及び癌の発生頻度増加は、マウスへのセダキサン投与により、CAR の活性化による遺伝子活性化及び細胞増殖の亢進が起こり、それに起因したものと考えられた。しかし、ヒトにおいては、CAR を活性化させるが、培養肝細胞における細胞増殖亢進は認められなかった。発生機序検討試験の結果を総合的に判断し、セダキサンによる肝細胞腫瘍発生機序のヒトへの外挿性は低いと考えられた。

（４）甲状腺ペルオキシダーゼ活性への影響検討試験（ラット）

Wistar Hannover ラットから調製した甲状腺ミクロソームにセダキサンを 0.01、0.1、1 又は 10 μM の用量で添加して、甲状腺ペルオキシダーゼ活性に対する影響が検討された。

本試験において、いずれの濃度でもラット甲状腺ペルオキシダーゼ活性に対する影響は認められなかった。（参照 65、89）

（５）28 日間免疫毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雄 10 匹）を用いた混餌（原体：0、500、2,000 及び 5,500 ppm：平均検体摂取量は表 62 参照）投与による 28 日間免疫毒性試験が実施された。

表 62 28 日間免疫毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	2,000 ppm	5,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	93	367	1,080

いずれの投与群においても、脾臓及び胸腺の絶対、比及び補正重量並びに IgM 抗体産生脾臓細胞数に、検体投与の影響は認められなかった。

本試験条件下において、免疫毒性は認められなかった。（参照 60）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「セダキサン」の食品健康影響評価を実施した。第 2 版の改訂に当たっては、リスク管理機関から、急性毒性試験、遺伝毒性試験、作物残留試験（てんさい）等の成績等が新たに提出された。

¹⁴C で標識したセダキサンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたセダキサンの吸収率は少なくとも 87.1%TAR であり、主に糞中に排泄された。T_{max} 付近では、主に消化管及び肝臓に高い濃度が認められたが、速やかに減少し、蓄積性は認められなかった。未変化のセダキサンは糞中に僅かに認められたのみであり、主要代謝物として、B、C、E 及び F が認められた。

¹⁴C で標識したセダキサンの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた動物体内運命試験の結果、10%TRR を超えて検出された代謝物は B、C、D、E 及び J であった。

¹⁴C で標識したセダキサンの植物体内運命試験の結果、可食部においては、各試料中の残留放射能の成分として未変化のセダキサンのほか、代謝物 I 及び AB が 10%TRR を超えて認められた。

セダキサンを分析対象化合物とした国内におけるてんさいの作物残留試験の結果、いずれも定量限界未満であった。また、海外におけるばれいしょの作物残留試験の結果、最大残留値は塊茎の 0.0159 mg/kg であった。

セダキサン、代謝物 B 及び E を分析対象化合物とした畜産物残留試験（乳牛）の結果、セダキサン及び代謝物 B は検出されず、代謝物 E の最大残留値は肝臓の 0.03 µg/g であった。

各種毒性試験結果から、セダキサン投与による影響は、主に体重（増加抑制）、摂餌量減少及び肝臓（重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において子宮腺癌の発生頻度、マウスを用いた 80 週間発がん性試験において肝腫瘍の発生頻度が増加したが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。また、発生機序検討試験の結果から、セダキサンによる肝腫瘍発生機序のヒトへの外挿性は低いと考えられた。

植物体内運命試験の結果、可食部において 10%TRR を超える代謝物として I 及び AB が認められたが、残留量が少なかったことから、農産物中のばく露評価対象物質をセダキサン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 63 に、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等は表 64 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 11 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 0.11 mg/kg 体重/日を許容一日摂容量（ADI）と設定した。

また、セダキサンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の 30 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.3 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

ADI	0.11 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	11 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ARfD	0.3 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	急性神経毒性試験
（動物種）	ラット
（投与方法）	単回強制経口
（無毒性量）	30 mg/kg 体重
（安全係数）	100

< 参考 >

< JMPR、2012 年 >

ADI	0.1 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	11 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ARfD	0.3 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	急性神経毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	単回
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	30 mg/kg 体重
（安全係数）	100

<EPA、2019 年>

cRfD	0.11 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	11 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100
aRfD	0.30 mg/kg 体重
(aRfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	30 mg/kg 体重
(不確実係数)	100

<EFSA、2013 年>

ADI	0.1 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	11 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	0.3 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	30 mg/kg 体重
(安全係数)	100

<HC、2015 年>

ADI	0.1 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間

(投与方法)	混餌
(無毒性量)	11 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.3 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	30 mg/kg 体重
(安全係数)	100

(参照 90～97)

表 63 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	90 日間 亜急性毒 性試験	0、250、1,000、 4,000 ppm	雄：72.9 雌：21.4	雄：300 雌：85.7	雄：体重増加抑制及 び摂餌量減少、肝絶 対及び補正重量増 加、小葉中心性肝細 胞肥大等 雌：肝絶対及び補正 重量増加
		雄：0、18.6、 72.9、300 雌：0、21.4、 85.7、315			
	13 週間 亜急性毒 性試験	0、300、2,000、 4,000 ppm	雄：168 雌：28.3	雄：325 雌：186	雄：体重増加抑制、 肝絶対及び補正重 量増加、小葉中心性 肝細胞肥大等 雌：体重増加抑制及 び前肢握力低下
		雄：0、24.8、 168、325 雌：0、28.3、 186、350			
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、300、1,000、 4,000 ppm	雄：66.0 雌：79.7	雄：260 雌：303	雌雄：体重増加抑 制、摂餌量減少等 (亜急性神経毒性 は認められない)
		雄：0、19.7、 66.0、260 雌：0、24.3、 79.7、303			
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、200、1,200、 3,600 ppm	雄：11 雌：14	雄：67 雌：86	雄：小葉中心性肝細 胞肥大、甲状腺ろ胞 上皮細胞肥大等 雌：甲状腺好塩基性 コロイド、ろ胞上皮 剥離等 (雌：子宮腺癌)
		雄：0、11、67、 218 雌：0、14、86、 261			
	2 世代 繁殖試験	0、200、500、 1,500 ppm	親動物及び児動 物 P 雄：41 P 雌：46 F ₁ 雄：43 F ₁ 雌：47	親動物及び児動 物 P 雄：120 P 雌：143 F ₁ 雄：134 F ₁ 雌：141	親動物 雌雄：肝絶対及び補 正重量増加、小葉中 心性肝細胞肥大等 児動物：体重増加抑 制等 (繁殖能に対する 影響は認められな い)
		P 雄：0、16、 41、120 P 雌：0、18、 46、143 F ₁ 雄：0、17、 43、134 F ₁ 雌：0、19、 47、141			

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	発生毒性試験	0、25、100、200	母動物：25 胎児：200	母動物：100 胎児：－	母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	28 日間 亜急性 毒性試験	0、1,000、5,000、 7,000 ppm	雄：1,270 雌：1,800	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見なし
		雄：0、178、920、 1,270 雌：0、248、 1,150、1,800			
	90 日間 亜急性 毒性試験	0、500、3,500、 7,000 ppm	雄：567 雌：1,460	雄：1,170 雌：－	雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし
		雄：0、80、567、 1,170 雌：0、112、810、 1,460			
	80 週間 発がん性 試験	0、200、1,250、 7,000 ppm	雄：157 雌：185	雄：900 雌：1,000	雌雄：体重増加抑制 (雄：肝細胞腺腫、 肝細胞癌)
		雄：0、25、157、 900 雌：0、29、185、 1,000			
ウサギ	発生毒性試験	0、25、100、200	母動物：100 胎児：100	母動物：200 胎児：200	母動物：体重増加抑制、摂餌量減少等 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)
イヌ	13 週間 亜急性 毒性試験	0、50、150、400	雄：150 雌：50	雄：400 雌：150	雌雄：体重増加抑制 及び摂餌量減少
	1 年間 慢性毒性 試験	0、15、50、200	雄：50 雌：50	雄：200 雌：200	雌雄：体重増加抑制、摂餌量減少等
ADI			NOAEL：11 SF：100 ADI：0.11		
ADI 設定根拠資料			ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験		

ADI：許容一日摂取量、NOAEL：無毒性量、SF：安全係数

－：最小毒性量は設定できなかった。

¹⁾：備考には最小毒性量で認められた毒性所見の概要を示した。

表 64 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性 試験	雌：0、175、550、 1750、5000	雌：<175 雌：軽度粗毛（投与後約 30 分～5 時間）、円 背位及び鎮静化（投与後 2～3 時間）
	急性毒性 試験	雌：5,000	雌：<5,000 雌：活動性低下、異常呼吸、腹臥位等
	急性神経 毒性試験	0、30、250、2,000	雌雄：30 雌雄：衰弱、よろめき歩行、活動性低下等
	13 週間 亜急性 毒性試験	0、300、2,000、4,000 ppm 雄：0、24.8、168、 325 雌：0、28.3、186、 350	雄：168 雌：186 雄：体重増加抑制（投与後 0～7 日）、摂餌量 減少（投与後 7 日） 雌：体重増加抑制（投与後 0～7 日）
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	0、500、3,500、7,000 ppm	雄：567 雌：1,460
		雄：0、80、567、1,170 雌：0、112、810、 1,460	雄：体重増加抑制（投与後 0～7 日）、食餌効 率減少（投与後 1～4 週）
イヌ	13 週間 亜急性 毒性試験	0、50、150、400	雄：150 雌：50 雌雄：体重増加抑制（雄：投与後 1～8 日、雌： 投与後 1～8 日）及び摂餌量減少（雄：投与後 1～15 日、雌：投与後 1～8 日）
ARfD			NOAEL：30 SF：100 ARfD：0.3
ARfD 設定根拠資料			ラット急性神経毒性試験

ARfD：急性参照用量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数

1)：最少毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	化学名
B	<i>N</i> -[2-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-cyclopropylcyclopropyl]-4-hydroxy-phenyl]-3-(difluoromethyl)-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxamide
C	<i>N</i> -[2-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-cyclopropylcyclopropyl]-4-hydroxy-phenyl]-3-(difluoromethyl)-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxamide
D	3-(difluoromethyl)- <i>N</i> -[2-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(1-hydroxycyclopropyl)cyclopropyl]phenyl]-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxamide
E	<i>N</i> -[2-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-cyclopropylcyclopropyl]-4-hydroxy-phenyl]-3-(difluoromethyl)-1-methyl-pyrazole-4-carboxamide
F	<i>N</i> -[2-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-cyclopropylcyclopropyl]-4-hydroxy-phenyl]-3-(difluoromethyl)-1-methyl-pyrazole-4-carboxamide
G	3-(difluoromethyl)- <i>N</i> -[2-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(1-hydroxycyclopropyl)cyclopropyl]phenyl]-1-methyl-pyrazole-4-carboxamide
H	3-(difluoromethyl)- <i>N</i> -{2-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(3-hydroxypropanoyl)cyclopropyl]phenyl}-1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxamide
I	3-(difluoromethyl)-1-methyl-pyrazole-4-carboxamide
J	<i>N</i> -[2-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-cyclopropylcyclopropyl]phenyl]-3-(difluoromethyl)-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxamide
K	代謝物 H の propanoyl 基 3 位の <i>S</i> -システイン抱合体
L	セダキサンの <i>N</i> -デスメチル、フェノール及びシクロプロピル環ジヒドロキシ体
M	代謝物 H のデスメチル体
N	セダキサンのジヒドロキシ体（フェニル環ジヒドロキシ又はフェニル環及びシクロプロピル環の各ヒドロキシ体）
O	3-(difluoromethyl)- <i>N</i> -{2-[2-(3-hydroxypropanoyl)cyclopropyl]phenyl}-1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxamide
P	セダキサンのシクロプロパンカルボン酸体
Q	代謝物 H のフェノール体
R	セダキサンの <i>N</i> -デスメチル、フェノール又はシクロプロピル環ヒドロキシ体の <i>O</i> -硫酸抱合体
S	セダキサンの <i>N</i> -デスメチル、 <i>N</i> -グルクロン酸抱合体（立体配置記載なし）
T	セダキサンの <i>N</i> -デスメチル、フェノール又はシクロプロピル環のヒドロキシ体の <i>O</i> -グルクロン酸抱合体
U	セダキサンのフェノール又はシクロプロピル環ヒドロキシ体の <i>O</i> -グルクロン酸抱合体
V	セダキサンのフェノール又はシクロプロピル環ヒドロキシ体の硫酸抱合体
W	セダキサンのフェノール、シクロプロピル環の <i>S</i> -システイン抱合体
X	セダキサンのフェノール又はシクロプロピル環のヒドロキシ体の <i>O</i> -グルクロン酸抱合体
Y	セダキサンのフェノール、シクロプロピル環 <i>S</i> -グルタチオン抱合体
Z	セダキサンのフェノール及びシクロプロピル環のジヒドロキシ体、フェニル環 <i>S</i> -グルタチオン抱合体
AA	3-(difluoromethyl)-1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxylic acid
AB	3-(difluoromethyl)-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxylic acid

記号	化学名
AC	<i>N</i> -[2-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-cyclopropylcyclopropyl]phenyl]-3-(difluoromethyl)-1-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-2-yl]pyrazole-4-carboxamide
AD	3-[[[(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-[4-[[2-(2-cyclopropylcyclopropyl)phenyl]carbonyl]-3-(difluoromethyl)pyrazol-1-yl]-3,4,5-trihydroxy-tetrahydropyran-2-yl]methoxy]-3-oxo-propanoic acid
AE	<i>N</i> -[2-(3-cyclopropyl-1-hydroxy-3-oxo-propyl)phenyl]-3-(difluoromethyl)-1-methyl-pyrazole-4-carboxamide
AF	<i>N</i> -[2-(3-cyclopropyl-1,3-dihydroxy-propyl)phenyl]-3-(difluoromethyl)-1-methyl-pyrazole-4-carboxamide
AG	3-[2-[[3-(difluoromethyl)-1-methyl-pyrazole-4-carbonyl]amino]phenyl]-3-hydroxy-propanoic acid
原体混在物 4	—

<別紙２：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
ATP	アデノシン三リン酸
AUC	薬物濃度曲線下面積
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
BROD	ベンジルオキシレゾルフィン- <i>O</i> -デベンジラーゼ
CAR	恒常性アンドロスタン受容体の同義語 (<u>c</u> onstitutively <u>a</u> ctive <u>r</u> eceptor)
Chol	コレステロール
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
CK	クレアチニンキナーゼ
DMSO	ジメチルスルホキシド
EGF	上皮成長因子
EROD	エトキシレゾルフィン <i>O</i> -デエチラーゼ
FOB	機能観察総合検査
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP)]
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
Ig	免疫グロブリン
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LAH	ラウリン酸 12-水酸化酵素
Lym	リンパ球数
Mon	単球数
P	リン
P450	チトクロム P450
PB	フェノバルビタール
PCO	パルミトイル CoA 酸化酵素

略称	名称
PLT	血小板数
PROD	ペントキシレゾルフィン <i>O</i> -デペンチラーゼ
PT	プロトロンビン時間
PXR	プレグナン X 受容体
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシシン
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
TCPOBOP	1,4-bis[2-(3,5-dichloropyridyloxy)] benzene
TG	トリグリセリド
TH	テストステロン水酸化酵素
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDS	不定期 DNA 合成
UGT	ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ
Ure	尿素
WBC	白血球数

<別紙 3 : 作物残留試験成績—国内>

作物名 (品種) (栽培形態) (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					セダキサン (合計) 平均値	セダキサン (シス体) 最高値 平均値		セダキサン (トランス体) 最高値 平均値	
						最高値	平均値	最高値	平均値
てんさい 【露地】 (根部) 2017 年度	495 mg ai/ 100,000 粒 ^{SC}	1	1	195	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		1		203	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

SC : フロアブル

注) 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。

<別紙４：作物残留試験成績－海外>

作物名 (分析部位) 実施国 (実施年)	試験 ほ場数	試験条件				最大残留値 ²⁾ (mg/kg)		トランス体:シス 体 ³⁾ (mg/kg)
		剤型	使用量・ 使用方法	回数	経過 日数 ¹⁾			
ばれいしょ (塊茎) 米国 (2012年)	16	45.45% 水和剤	2.5 g a.i./100 kg 種いも処 理	1		ほ場01	<0.0075	<0.005 : <0.0025
						ほ場 02	<0.0075	<0.005 : <0.0025
						ほ場 03	<0.0075	<0.005 : <0.0025
						ほ場 04	0.0103	0.0078 : <0.0025
						ほ場 05	<0.0075	<0.005 : <0.0025
						ほ場 06	<0.0075	<0.005 : <0.0025
						ほ場 07	<0.0075	<0.005 : <0.0025
						ほ場 08	0.0082	0.0057 : <0.0025
						ほ場 09	0.0085	0.0060 : <0.0025
						ほ場 10	<0.0075	<0.005 : <0.0025
						ほ場 11	<0.0075	<0.005 : <0.0025
						ほ場 12	<0.0075	<0.005 : <0.0025
						ほ場 13	0.0159	0.013 : <0.0025
						ほ場 14	<0.005	<0.0025 : <0.0025
						ほ場 15	<0.01	<0.005 : <0.005
						ほ場 16	<0.01	<0.005 : <0.005
ばれいしょ (塊茎) カナダ (2011年)	13	45.45% 水和剤	2.5 g a.i./100 kg 種いも処 理	1	95	ほ場01	<0.01	<0.005 : <0.005
					87	ほ場 02	<0.01	<0.005 : <0.005
					78	ほ場 03	<0.01	<0.005 : <0.005
					95	ほ場 04	<0.01	<0.005 : <0.005
					95	ほ場 05	<0.01	<0.005 : <0.005
					86	ほ場 06	<0.01	<0.005 : <0.005
					86	ほ場 07	<0.01	<0.005 : <0.005
					88	ほ場 08	<0.01	<0.005 : <0.005
					93	ほ場 09	<0.01	<0.005 : <0.005
					99	ほ場 10	<0.01	<0.005 : <0.005
					98	ほ場 11	<0.01	<0.005 : <0.005
					110	ほ場 12	<0.01	<0.005 : <0.005
					110	ほ場 13	<0.01	<0.005 : <0.005

1) : 経過日数が記載されていないほ場では、収穫期（成熟期）に試料を採取した。

2) : 最大条件下の作物残留試験を実施し、最終使用から収穫までの最短期間で収穫した。

3) : 試験に供した検体の異性体比：トランス体：シス体＝約 6 : 1

<参照>

1. セダキサシ (殺菌剤) 農薬等の残留基準設定に係る要請書添付資料概要 : シンジェンタジャパン株式会社、2013 年、一部公表
2. Pharmacokinetics in the Rat Following a Single Oral Administration of 1 mg or 80 mg [Pyrazole-5-¹⁴C]-SYN524464/kg (GLP 対応) : Charles River Laboratories (英国)、2009 年、未公表
3. Excretion and Tissue Distribution in the Rat Following Single Oral Administration of 1 mg or 80 mg [Pyrazole-5-¹⁴C]-SYN524464/kg (GLP 対応) : Charles River Laboratories (英国)、2009 年、未公表
4. Excretion in Bile Duct Cannulated Rats Following Single Oral Administration of 1 mg or 80 mg [Pyrazole-5-¹⁴C]-SYN524464/kg (GLP 対応) : Charles River Laboratories (英国)、2009 年、未公表
5. Excretion in Bile Duct Cannulated Rats Following Single Oral Administration of 1 mg or 80 mg [Phenyl-U-¹⁴C]-SYN524464/kg (GLP 対応) : Charles River Laboratories (英国)、2009 年、未公表
6. Tissue Depletion in the Rat Following Single Oral Administration of 1 mg or 80 mg [Pyrazole-5-¹⁴C]-SYN524464 /kg (GLP 対応) : Charles River Laboratories (英国)、2009 年、未公表
7. Tissue Distribution and Elimination in the Rat Following Repeated Daily Oral Administration of 1 mg [Pyrazole-5-¹⁴C]-SYN524464/kg (GLP 対応) : Charles River Laboratories (英国)、2009 年、未公表
8. Investigation of the Nature and Identity of Radiolabelled Metabolites Present in Plasma, Urine, Faeces and Bile Collected from Rats Following Oral Administration of [¹⁴C]-SYN524464 (GLP 対応) : Charles River Laboratories (英国)、2009 年、未公表
9. Metabolism of [¹⁴C]-SYN524464 in the Lactating Goat (GLP 対応) : Charles River Laboratories (英国)、2009 年、未公表
10. Metabolism of [¹⁴C]-SYN524464 in the Laying Hen (GLP 対応) : Charles River Laboratories (英国)、2010 年、未公表
11. Translocation of Radioactive Residues in Spring Wheat, Soybean and Maize (GLP 対応) : Syngenta UK (英国)、2007 年、未公表
12. [¹⁴C]SYN524464 - Metabolism in Spring Wheat (Analytical Phase Only) (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英国)、2010 年、未公表
13. [¹⁴C]SYN524464 - Metabolism in Soya Wheat (Analytical Phase Only) (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英国)、2010 年、未公表
14. [¹⁴C]SYN524464 - Metabolism in Swiss Chard (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英国)、2010 年、未公表
15. [¹⁴C]SYN524464 -Uptake & Translocation of Radioactive Residues in Canola

- (GLP対応) : Covance Laboratories Limited (英国)、2010年、未公表
16. Route and Rate of Degradation of ¹⁴C-Pyrazole-Labelled SYN524464, Applied as Treated Seed, in One Soil under Aerobic Laboratory Conditions at 20°C
(GLP対応) : Syngenta (英国)、2009年、未公表
17. Route and Rate of Degradation of ¹⁴C-Phenyl-Labelled SYN524464, Applied as Treated Seed, in Four Soils under Aerobic Laboratory Conditions at 20°C
(GLP対応) : Syngenta (英国)、2008年、未公表
18. [¹⁴C]-SYN524464 - Rate of Degradation in Three Soils at 20°C (GLP対応) : Battelle UK Ltd. (英国)、2009年、未公表
19. [¹⁴C]-SYN524464 – Identification of a Metabolite formed in Study NC/07/015
(GLP対応) : Battelle UK Ltd. (英国)、2010年、未公表
20. Metabolism of [Phenyl-U-¹⁴C]Labeled SYN524464 Treated Seeds under Aerobic/Anaerobic Laboratory Conditions in One Soil at 20°C (GLP対応) : Syngenta Crop Protection, Inc. (米国)、2007年、未公表
21. Adsorption/Desorption of [Phenyl-U-¹⁴C]-labeled SYN524464 on six soils (Gartenacker, Marsillargues, 18 Acresm Visalia, Washington and Champaign) (GLP対応) : Syngenta Crop Protection AG (スイス)、2008年、未公表
22. Hydrolysis of [Phenyl-U-¹⁴C]-labelled Material under Laboratory Condition
(GLP対応) : Syngenta Crop Protection AG (スイス)、2007年、未公表
23. Aqueous Photolysis in Sterile Buffer Solution and Sterile Natural Water
(GLP対応) : Syngenta Ltd. (英国)、2007年、未公表
24. 作物残留試験成績 : 米国及びカナダ、試験年不明、未公表
25. SYN524464 500FS (A16148C) – Magnitude of the Residues in Potato Following Seed Treatment Application USA 2011 : Syngenta Crop Protection, LLC (米国)、2012年、未公表
26. Sedaxane FS (A16148C) and Diquat SN (A12872A) – Residue Levels on Potatoes from Trials Conducted in Canada During 2011 : Syngenta Canada Inc. (カナダ)、2012年、未公表
27. Magnitude of Residues in Milk and Tissues of Dairy Cows Following Multiple Oral Administrations of SYN524464 : Charles River Laboratories (英国)、2009年、未公表
28. SYN524464 - Acute Oral Toxicity Study in the Rat (Up and Down Procedure)
(GLP 対応) : RCC Ltd. (スイス)、2008年、未公表
29. SYN524464 - Acute Dermal Toxicity Study in the Rat (GLP 対応) : RCC Ltd. (スイス)、2007年、未公表
30. SYN524464 - 4-Hour Acute Inhalation Toxicity Study In Rats (GLP 対応) : RCC Ltd. (スイス)、2008年、未公表

31. metabolite AB - Acute Oral Toxicity Study in the Rat (Up and Down Procedure) (GLP 対応) : RCC Ltd. (スイス)、2008 年、未公表
32. SYN524464 -Acute Oral (Gavage) Neurotoxicity Study in the Rat (GLP 対応) : RCC Ltd. (スイス)、2009 年、未公表
33. SYN524464 - Primary Eye Irritation Study in Rabbits (GLP 対応) : RCC Ltd. (スイス)、2007 年、未公表
34. SYN524464 - Primary Skin Irritation Study in Rabbits (4 Hour Semi-Occlusive Application) (GLP 対応) : RCC Ltd. (スイス)、2007 年、未公表
35. SYN524464 - Local Lymph Node Assay in the Mouse (GLP 対応) : Safeparm Laboratories Limited (英国)、2007 年、未公表
36. 90 Day Dietary Toxicity Study In Rats (GLP対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2007年、未公表
37. SYN524464 - 13 Week Rat Dietary Toxicity Study (GLP 対応) : Charles River Laboratories (英国)、2009 年、未公表
38. SYN524464 - 4 Week Mouse Dietary Preliminary Study (GLP 対応) : Charles River (英国)、2009 年、未公表
39. SYN524464 - 90 Day Mouse Preliminary Carcinogenicity Study (GLP 対応) : Charles River Laboratories (英国)、2008 年、未公表
40. SYN524464 - 13-Week Oral (Capsule) Toxicity Study in the Beagle Dog (GLP 対応) : Harlan Laboratories Ltd. (スイス)、2008年、未公表
41. SYN524464 - 4-Week Oral (Capsule) Toxicity Study in the Beagle Dog (GLP 対応) : Harlan Laboratories Ltd. (スイス)、2008年、未公表
42. SYN524464 - 90-Day Neurotoxicity (Dietary) Study in the Rat (GLP対応) : Harlan Laboratories Ltd. (スイス)、2009年、未公表
43. SYN524464 - 28-Day Dermal Toxicity (Semi-Occlusive) Study in the Wistar Rat (GLP対応) : Harlan Laboratories Ltd. (スイス)、2008年、未公表
44. metabolite AB - A 28-Day Oral (Dietary) Toxicity Study in Wistar Rats (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, LLC (米国)、2008年、未公表
45. SYN524464 - 52-Week Oral (Capsule) Toxicity Study in the Dog (GLP対応) : Harlan Laboratories Ltd. (スイス)、2009年、未公表
46. SYN524464 - 104 Week Rat Dietary Carcinogenicity Study with Combined 52 Week Toxicity Study (GLP対応) : Charles River Laboratories (英国)、2010 年、未公表
47. SYN524464 - 80 Week Mouse Dietary Carcinogenicity Study (GLP対応) : Charles River Laboratories (英国)、2010年、未公表
48. SYN524464 - Two-Generation Reproduction Toxicity Study in the Han Wistar Rat (GLP対応) : Harlan Laboratories Ltd. (スイス)、2010年、未公表

49. SYN524464 - Prenatal Developmental Toxicity Study in the Han Wistar Rat (GLP対応) : Harlan Laboratories Ltd. (スイス)、2009年、未公表
50. SYN524464 - A Prenatal Developmental Toxicity Study in New Zealand White Rabbits (GLP対応) : WIL Research Laboratories, LLC (米国)、2010年、未公表
51. SYN524464 – Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli Reverse Mutation Assay (GLP対応) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2009年、未公表
52. SYN524464 - Chromosome Aberration Test in Human Lymphocytes In Vitro (GLP対応) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2009年、未公表
53. SYN524464 – Cell Mutation Assay at the Thymidine Kinase Locus (TK +/-) in Mouse Lymphoma L5178Y Cells (GLP対応) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2009年、未公表
54. SYN524464 - Micronucleus Assay in Bone Marrow Cells of the Mouse (GLP対応) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2010年、未公表
55. SYN524464 - In vivo Liver Unscheduled DNA Synthesis (UDS) Assay (GLP対応) : Harlan Laboratories Ltd. (英国)、2009年、未公表
56. metabolite AB - Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli Reverse Mutation Assay (GLP対応) : RCC Cytotest Cell Research GmbH (RCC-CCR) (ドイツ)、2008年、未公表
57. metabolite AB - Chromosome Aberration Test in Human Lymphocytes In Vitro (GLP対応) : RCC Cytotest Cell Research GmbH (RCC-CCR) (ドイツ)、2008年、未公表
58. metabolite AB – Cell Mutation Assay at the Thymidine Kinase Locus (TK +/-) in Mouse Lymphoma L5178Y Cells (GLP対応) : RCC Cytotest Cell Research GmbH (RCC-CCR) (ドイツ)、2008年、未公表
59. SYN508210, SYN508211 and SYN524464 28 Day Comparative Study in the Rat (GLP対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2010年、未公表
60. SYN524464 - A 28-Day Dietary Immunotoxicity Study in CD-1 Male Mice (GLP対応) : WIL Research Laboratories, LLC (米国)、2010年、未公表
61. 食品健康影響評価について (平成26年1月30日付け厚生労働省発食安0130第2号)
62. 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 26 年 12 月 16 日付け府食第 953 号)
63. 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示第 370 号) の一部を改正する件 (平成 27 年 9 月 18 日付け厚生労働省告示第 384 号)
64. 食品健康影響評価について (令和 2 年 11 月 11 日付け厚生労働省発食 1111 第

5 号)

65. 農薬ドシエ セダキサン (殺菌剤) 試験成績の概要及び考察 : シンジェンタジャパン株式会社、2020 年、一部公表
66. Sedaxane - Adsorption and Desorption Properties of ¹⁴C-SYN524464 in Two Soils Final Report Amendment 1 (GLP対応) : Smithers Viscient(ESG) Ltd. (英国)、2018年、未公表
67. セダキサン・フルジオキシニル・メタラキシルMフロアブル てんさい 作物残留試験 (GLP対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2018年、未公表
68. Sedaxane Technical - Acute Oral Toxicity - Up - And - Down Procedure in Rats (GLP 対応) : Product Safety Labs (米国)、2016 年、未公表
69. Sedaxane Technical - Acute Dermal Toxicity in Rats (GLP 対応) : Product Safety Labs (米国)、2016 年、未公表
70. Sedaxane Technical - Acute Inhalation Toxicity in the Rats (GLP 対応) : Product Safety Labs (米国)、2016 年、未公表
71. Sedaxane - Primary Eye Irritation Study in Rabbits - Final Report Amendment 1 (GLP 対応) : Harlan Laboratories Ltd. (スイス)、2011 年、未公表
72. metabolite AB: Prenatal Developmental Toxicity Study in New Zealand White Rabbits Oral Administration (Gavage) (GLP 対応) : Experimental Toxicology and Ecology, BASF SE (ドイツ)、2009 年、未公表
73. Sedaxane- *in vivo* Liver Unscheduled DNA Synthesis in Rat Hepatocytes (GLP対応) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2011年、未公表
74. 原体混在物4 - Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli Reverse Mutation Assay - Final Report (GLP対応) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2009年、未公表
75. Sedaxane - Uterotrophic Assay in Ovariectomized Wistar Han Rats (GLP 対応) : WIL Research (米国)、2014 年、未公表
76. Sedaxane - Analysis of Prolactin, Leptin and Adiponectin in Serum Samples from a One-Year Sacrifice of Female Wistar Rats Final Report Amendment 1 : Colorado State University (米国)、2016 年、未公表
77. Sedaxane - Analysis of Stored Tissues from 2-Year Rat Study for Hypothalamic Tyrosine Hydroxylase via Immunohistochemistry and In Situ Hybridization : MicroMatrices Associates Ltd. (英国)、2015 年、未公表
78. SYN524464 - Microscopic Evaluation of Vagina, Uterus, and Ovary from Subchronic and Chronic Rat Dietary Studies to Determine Cycle Stage : Experimental Pathology Laboratories, Inc. (米国)、2016 年、未公表
79. Sedaxane - *In Vitro* Dopamine D_{2S} Receptor Binding Assay : Eurofins Cerep

(フランス)、2015 年、未公表

80. Sedaxane - Mode of Action and Human Relevance Assessment of Uterine Tumors in Female Han Wistar Rats : Syngenta (米国)、2016 年、未公表
81. Sedaxane - 28 Day Oral (Dietary) Mechanistic Study to Evaluate Effects on the Liver and Thyroid in the Male Rat (GLP 対応) : Sequani Limited (英国)、2015 年、未公表
82. Sedaxane - A 21 Day Dietary Liver Mode of Action Study in Male CD-1 Mice Amendment 1 : Charles River Laboratories Edinburgh, Ltd. (英国)、2016 年、未公表
83. Sedaxane - Hepatic Enzyme Activities after 28 and 90 Days of Dietary Administration to Male CD-1 Mice : Leatherhead Food Research (LFR) (英国)、2013 年、未公表
84. Sedaxane - Enzyme and DNA Synthesis Induction in Cultured Male Han Wistar Rat Hepatocytes : CXR Biosciences Ltd. (英国)、2016 年、未公表
85. Sedaxane - Enzyme and DNA Synthesis Induction in Cultured Male Human Hepatocytes : CXR Biosciences Ltd. (英国)、2016 年、未公表
86. Sedaxane - CAR3 Transactivation Assay with Mouse, Rat and Human CAR : Department of Veterinary & Biomedical Sciences (米国)、2014 年、未公表
87. SYN524464 - Pregnane X Receptor (PXR) Trans-activation Assays with Rat, Mouse and Human PXR : INDIGO Biosciences, Inc. (米国)、2014 年、未公表
88. Sedaxane - Effect on Rat Thyroid Peroxidase Activity *In Vitro* Amendment 1 : Leatherhead Food Research (LFR) (英国)、2014 年、未公表
89. Sedaxane - Mode of Action and Human Relevance Assessment of Liver Tumor Incidences in Rats and Mice : Syngenta Crop Protection, LLC (米国)、2016 年、未公表
90. JMPR① : Pesticide residues in food -2012 Report. p.321~336 (2012)
91. JMPR② : Pesticide residues in food -2012 Evaluations.Part II -Toxicological、p.769~839 (2012)
92. USEPA① : Federal Register /Vol.77, No.119 p.36919~36924 (2012)
93. USEPA② : Memorandum Sedaxane. Human Health Risk Assessment to Support New Seed Treatment Uses on Cereal Grains Crop Group 15; Forage, Fodder and Straw of Cereal Grains Group 16; Peanut; and Cancer Reclassification. (2017)
94. USEPA③ : Federal Register /Vol.82, No.235, p.57867~57872 (2017)
95. USEPA④ : Federal Register /Vol.84, No.166, p.44703~44708 (2019)
96. EFSA : Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance sedaxane. EFSA Journal 2013;11(1):3057(2013)
97. HC : Proposed Registration Decision Sedaxane、PRD2015-03 (2015)