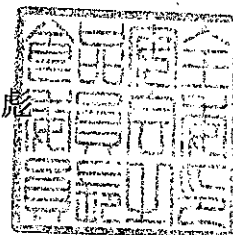




府 食 第 3 9 0 号  
平成 19 年 4 月 19 日

厚生労働大臣  
柳澤 伯夫 殿

食品安全委員会  
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 17 年 10 月 21 日付け厚生労働省発食安第 1021004 号をもって貴省から当委員会に対して求められたシフルメトフェンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。  
なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

シフルメトフェンの一日摂取許容量を 0.092 mg/kg 体重/日と設定する。

# 農薬評価書

## シフルメトフェン

2007年4月

食品安全委員会

## 目 次

・ 目次 .....	- 1 -
・ 審議の経緯 .....	- 3 -
・ 食品安全委員会委員名簿 .....	- 3 -
・ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 .....	- 3 -
・ 要約 .....	- 5 -
. 評価対象農薬の概要 .....	- 6 -
1 . 用途 .....	- 6 -
2 . 有効成分の一般名 .....	- 6 -
3 . 化学名 .....	- 6 -
4 . 分子式 .....	- 6 -
5 . 分子量 .....	- 6 -
6 . 構造式 .....	- 6 -
7 . 開発の経緯 .....	- 6 -
. 試験結果概要 .....	- 7 -
1 . 動物体内運命試験 .....	- 7 -
( 1 ) 薬物動態 ( ラット ) .....	- 7 -
( 2 ) 排泄 .....	- 7 -
( 3 ) 胆汁排泄 .....	- 8 -
( 4 ) 体内分布 .....	- 8 -
( 5 ) 代謝物同定・定量 .....	- 10 -
2 . 植物体内運命試験 .....	- 11 -
( 1 ) みかん .....	- 11 -
( 2 ) なす .....	- 12 -
( 3 ) りんご .....	- 12 -
3 . 土壌中運命試験 .....	- 13 -
( 1 ) 好氣的土壌 .....	- 13 -
( 2 ) 土壌吸着性試験 .....	- 13 -
4 . 水中運命試験 .....	- 14 -
( 1 ) 加水分解運命試験 ( 滅菌緩衝液 ) .....	- 14 -
( 2 ) 水中光分解運命試験 ( 緩衝液及び河川水 ) .....	- 14 -
( 3 ) 加水分解試験 .....	- 15 -
5 . 土壌残留試験 .....	- 15 -
6 . 作物残留試験 .....	- 15 -
7 . 一般薬理試験 .....	- 16 -
8 . 急性毒性試験 .....	- 16 -
9 . 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性 .....	- 17 -
10 . 亜急性毒性試験 .....	- 17 -
( 1 ) 90 日間亜急性毒性試験 ( ラット ) .....	- 17 -

( 2 ) 90 日間亜急性毒性試験 ( マウス ) .....	- 18 -
( 3 ) 90 日間亜急性毒性試験 ( イヌ ) .....	- 19 -
1 1 . 慢性毒性試験及び発がん性試験 .....	- 20 -
( 1 ) 1 年間慢性毒性試験 ( ラット ) .....	- 20 -
( 2 ) 1 年間慢性毒性試験 ( イヌ ) .....	- 21 -
( 3 ) 2 年間発がん性試験 ( ラット ) .....	- 23 -
( 4 ) 18 カ月間発がん性試験 ( マウス ) .....	- 24 -
1 2 . 生殖発生毒性試験 .....	- 24 -
( 1 ) 2 世代繁殖試験 ( ラット ) .....	- 24 -
( 2 ) 発生毒性試験 ( ラット ) .....	- 27 -
( 3 ) 発生毒性試験 ( ウサギ ) .....	- 27 -
1 3 . 遺伝毒性試験 .....	- 28 -
1 4 . その他の試験 .....	- 29 -
( 1 ) 2 週間反復経口投与毒性試験および 2 週間回復試験 .....	- 29 -
( 2 ) ラットにおける毒性発現機序に関する研究 .....	- 30 -
. 総合評価 .....	- 32 -
• 別紙 1 : 検査値等略称 .....	- 36 -
• 別紙 2 : 代謝物/分解物等略称 .....	- 37 -
• 別紙 3 : 作物残留試験成績 .....	- 38 -
• 別紙 4 : 推定摂取量 .....	- 41 -
• 参照 .....	- 42 -

< 審議の経緯 >

- 2005年 10月 3日 農林水産省より厚生労働省へ基準値の設定依頼について(なす、すいか、茶等)
- 2005年 10月 21日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安第1021004号)(参照1~50)
- 2005年 10月 24日 同接受
- 2005年 10月 27日 食品安全委員会第117回会合(要請事項説明)(参照51)
- 2005年 12月 14日 農薬専門調査会第39回会合(参照52)
- 2006年 9月 6日 追加資料受理(参照56、57)
- 2007年 1月 15日 農薬専門調査会総合評価第二部会第7回会合(参照58)
- 2007年 2月 7日 農薬専門調査会幹事会第10回会合(参照59)
- 2007年 2月 22日 食品安全委員会第179回会合(報告)
- 2007年 2月 22日より3月23日 国民からの意見・情報の募集
- 2007年 4月 18日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2007年 4月 19日 食品安全委員会第187回会合(報告)  
(同日付け厚生労働大臣に通知)

< 食品安全委員会委員名簿 >

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

\*2007年2月1日から

\*\*2007年4月1日から

< 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 >

(2006年3月31日まで)

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

( 2006 年 4 月 1 日から )

鈴木勝士 ( 座長 )

廣瀬雅雄\* ( 座長代理 )

林 真 ( 座長代理 )\*\*

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

江馬 真

大澤貴寿

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

小林裕子

三枝順三

佐々木有

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

出川雅邦

長尾哲二

中澤憲一

納屋聖人

成瀬一郎

布柴達男

根岸友恵

平塚 明

藤本成明

細川正清

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

\*2007 年 3 月 31 日まで

\*\*2007 年 4 月 11 日から

## 要 約

アシルアセトニトリル骨格を有する殺虫剤である「シフルメトフェン」( IUPAC : 2-メトキシエチル=(*RS*)-2-(4-*tert*-ブチルフェニル)-2-シアノ-3-オキソ-3-( , , , -トリフルオロ-*o*-トリル)プロピオナート)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

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

試験結果から、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験の無毒性量の最小値は、ラットを用いた 2 世代繁殖試験の 9.21 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 0.092mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) とした。

## ． 評価対象農薬の概要

### 1．用途

殺虫剤

### 2．有効成分の一般名

和名：シフルメトフェン

英名：cyflumetofen ( ISO 名申請中 )

### 3．化学名

#### IUPAC

和名：2-メトキシエチル=(*RS*)-2-(4-*tert*-ブチルフェニル)-2-シアノ-3-オキソ  
-3-( , , -トリフルオロ-*o*-トリル)プロピオナート

英名：2-methoxyethyl (*RS*)-2-(4-*tert*-butylphenyl)-2-cyano-3-oxo  
-3-( , , -trifluoro-*o*-tolyl)propionate

#### CAS(No. 400882-07-7)

和名：2-メトキシエチル= -シアノ- -[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]  
- -オキソ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンプロパノアート

英名：2-methoxyethyl -cyano- -[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]  
- -oxo-2-(trifluoromethyl)benzenepropanoate

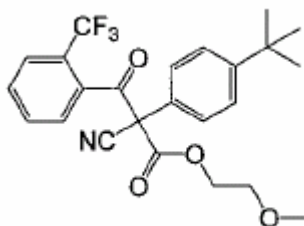
### 4．分子式

C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>

### 5．分子量

447.5

### 6．構造式



### 7．開発の経緯

シフルメトフェンは、1999 年に大塚化学株式会社により開発されたアシルアセトニトリル骨格を有する殺虫剤（殺ダニ剤）である。本剤の殺ダニ作用の解明には至っていないが、ミトコンドリア NADH 酸化酵素阻害、アセチルコリンエステラーゼ阻害、脱皮阻害、成長ホルモンアナログ以外の作用機作を有する可能性が示唆されている。

2005 年 2 月に大塚化学株式会社より農薬取締法に基づく登録申請がなされ、参照 1 ~ 49、56 及び 57 の資料が提出されている。



## ・試験結果概要

各種運命試験（ -1～4）は、シフルメトフェンの tert-ブチルフェニル環の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（ter- $^{14}\text{C}$ -シフルメトフェン）及びトリフルオロトリル環の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（tri- $^{14}\text{C}$ -シフルメトフェン）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度はとくに断りがない場合はシフルメトフェンに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示した。

## 1. 動物体内運命試験

### (1) 薬物動態（ラット）

Fischer ラットに ter- $^{14}\text{C}$ -シフルメトフェン及び tri- $^{14}\text{C}$ -シフルメトフェンを低用量（3 mg/kg 体重）及び高用量（250 mg/kg 体重）で単回経口投与した薬物動態試験が実施された。

血漿中放射能推移は表 1 に示されている。血漿中の  $^{14}\text{C}$  濃度は、投与後 8 時間付近を境とする 2 相性の 1 次反応に従って減衰した。最終消失相の半減期 ( $T_{1/2}$ ) は、ter- $^{14}\text{C}$ -シフルメトフェン及び tri- $^{14}\text{C}$ -シフルメトフェンそれぞれ 12～17 時間及び 17～22 時間となり、いずれの標識体も減衰は速やかであり、用量差、性差は認められなかった。 $T_{\text{max}}$  は低用量では投与 1 時間、高用量では 2～4 時間であった。（参照 2）

表 1 血漿中放射能推移

投与量	3 mg/kg				250 mg/kg			
	ter- $^{14}\text{C}$ -シフルメトフェン		tri- $^{14}\text{C}$ -シフルメトフェン		ter- $^{14}\text{C}$ -シフルメトフェン		tri- $^{14}\text{C}$ -シフルメトフェン	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
$T_{\text{max}}$ (hr)	1	1	1	1	2	4	2	2
$C_{\text{max}}$ (mg/L)	1.39	0.95	1.06	1.01	10.0	15.3	10.8	15.4
$T_{1/2}$ (hr)	13.9	14.1	18.2	21.8	16.7	12.4	21.8	16.9

### (2) 排泄

Fischer ラットに ter- $^{14}\text{C}$ -シフルメトフェン及び tri- $^{14}\text{C}$ -シフルメトフェンを低用量（3 mg/kg 体重）及び高用量（250 mg/kg 体重）で単回経口投与した排泄試験が実施された。投与後 72 時間までの尿、糞及びケージ洗液を採取し、放射能濃度を測定した。

投与後 72 時間までの尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。主排泄経路は、標識位置にかかわらず、低用量では尿、高用量では糞であった。投与後 72 時間までの尿及び糞中への総処理放射能 (TAR) に対する排泄率は、低用量でそれぞれ約 59～69% 及び約 25～33%、高用量でそれぞれ約 15～27% 及び約 68～80% であった。尿への排泄率は、標識位置ならびに用量にかかわらず、雄より雌の方が 6～12% 高かった。（参照 2）

表 2 投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率 (投与量に対する割合、%TAR)

投与量		3 mg/kg 体重				250 mg/kg 体重			
性別		雄		雌		雄		雌	
試料		尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
標識体	A	59.4	32.9	67.1	27.4	16.9	76.9	22.4	74.5
	B	61.2	32.6	69.0	25.1	14.9	79.7	26.5	68.3

標識体 A : ter-<sup>14</sup>C-シフルメトフェン、B : tri-<sup>14</sup>C-シフルメトフェン

)ケージ洗液を含む。

### (3) 胆汁排泄

Fischer ラット(胆管処理)に ter-<sup>14</sup>C-シフルメトフェン及び tri-<sup>14</sup>C-シフルメトフェンを低用量 (3 mg/kg 体重) 及び高用量 (250 mg/kg 体重) で単回経口投与し、投与後 48 時間までの胆汁、尿、糞、ケージ洗液を採取し放射能濃度を測定した。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

投与後 48 時間までの胆汁排泄率は、低用量で投与量の約 24 ~ 37%TAR、高用量では約 18 ~ 32%TAR で、標識位置及び用量にかかわらず、雄の胆汁中排泄率は雌より 8 ~ 14%TAR 高かった。尿中排泄率は、低用量で投与量の約 30 ~ 53%TAR、高用量では約 11 ~ 24%TAR で、雌の尿中排泄率は雄よりも高かった。(参照 2)

表 3 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (投与量に対する割合、%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	胆汁	尿 )	糞
ter- <sup>14</sup> C-シフル メトフェン	3	雄	36.5	30.4	6.15
		雌	23.5	43.0	6.5
	250	雄	29.3	15.6	35.5
		雌	20.9	24.2	35.2
tri- <sup>14</sup> C-シフル メトフェン	3	雄	37.2	30.9	17.2
		雌	25.3	52.5	10.1
	250	雄	31.6	11.4	34.5
		雌	18.0	16.5	41.4

)ケージ洗液を含む。

### (4) 体内分布

Fischer ラット(胆管処理)に ter-<sup>14</sup>C-シフルメトフェン及び tri-<sup>14</sup>C-シフルメトフェンを低用量 (3 mg/kg 体重) 及び高用量 (250 mg/kg 体重) で単回経口投与し、投与後 1 (ter-<sup>14</sup>C-シフルメトフェンの血漿中 T<sub>max</sub> 付近) または 2 (tri-<sup>14</sup>C-シフルメトフェンの血漿中 T<sub>max</sub> 付近) 時間及び 24 時間に解剖して臓器・組織中の放射能濃度を測定した。

被験物質投与後、試験期間を通じて、標識位置、用量および性別にかかわらず、<sup>14</sup>Cは、消化管とその内容物中に最も多く分布しており、肝臓、腎臓がそれに続いた。また、標識位置、用量および性別にかかわらず、肝臓と腎臓からは他の臓器・組織よりも常に高い濃度の<sup>14</sup>Cが認められた。それ以外の大部分の臓器・組織の<sup>14</sup>C濃度は、いずれの試験群においても血漿中<sup>14</sup>C濃度と同レベルもしくはそれ以下であった。血漿中<sup>14</sup>C濃度はいずれの試験群においてもT<sub>max</sub>で最高値を示し、その後減衰した。その半減期は9~15時間となり、血中キネティックス試験の値(約12~22時間)と一致した。全血、骨髄、腎臓、肝臓および脂肪組織中<sup>14</sup>C濃度の半減期は9~30時間で、血漿中の半減期と大差なかった。いずれにしても、投与量、性、標識位置にかかわらず、<sup>14</sup>Cの排泄速度は速く、経口投与後72時間までに投与量の90%TAR以上が排泄された。投与72時間後において体内に残留した<sup>14</sup>Cは、消化管内容物を含め、低用量で投与量の約0.9~2.5、高用量では約0.4~0.8%TARであり、残留性は無いものと考えられた。

低用量及び高用量の単回投与における組織分布は表4に示すとおりで、いずれの投与群においても組織及び臓器中放射能は低かった。(参照2)

表4 主要組織の残留放射能濃度

投与量	標識体 <sup>1)</sup>	性別	T <sub>max</sub> 付近 <sup>2)</sup>	投与後72時間
3 mg/kg 体重	A	雄	肝臓(7.59), 腎臓(6.65), 血漿(2.71), 全血(1.52), 副腎(0.868)	肝臓(0.259), 腎臓(0.065), 骨髄(0.017), 副腎(0.016), 脂肪組織(0.013), 膵臓(0.011), 赤血球(0.010), 血漿(0.008), 全血(0.008), その他(0.007未満)
		雌	肝臓(8.99), 腎臓(4.75), 血漿(1.23), 全血(0.723), 副腎(0.566)	肝臓(0.246), 腎臓(0.049), 脂肪組織(0.009), 赤血球(0.008), 全血(0.006), 心筋(0.006), 血漿(0.005), その他(0.005未満)
	B	雄	肝臓(8.51), 腎臓(7.12), 血漿(1.18), 全血(0.896), 赤血球(0.629), 副腎(0.529)	肝臓(0.177), 腎臓(0.120), 血漿(0.018), 全血(0.017), 赤血球(0.017), 副腎(0.017), 肺(0.012), その他(0.010未満)
		雌	肝臓(8.43), 腎臓(7.98), 血漿(1.00), 全血(0.908), 赤血球(0.911), 副腎(0.540)	肝臓(0.168), 腎臓(0.113), 赤血球(0.022), 全血(0.017), 血漿(0.013), 副腎(0.012), 骨髄(0.011), 肺(0.011), その他(0.010未満)

250 mg/kg 体重	A	雄	肝臓(94.3), 腎臓(42.4), 血漿(23.4), 全血(13.0), 副腎(10.1)	肝臓(6.11), 腎臓(1.45), 脂肪組織(0.663), 骨髄(0.633), 全血(0.508), 赤血球(0.481), 脾臓(0.299), 血漿(0.293), 心筋(0.252), その他(0.250未満)
		雌	肝臓(117), 腎臓(50.6), 血漿(24.0), 全血(13.8), 副腎(12.7)	肝臓(9.46), 骨髄(1.52), 腎臓(1.17), 脂肪組織(0.908), 副腎(0.663), 赤血球(0.602), 全血(0.520), 心筋(0.330), 脾臓(0.293), 血漿(0.283), その他(0.250未満)
	B	雄	肝臓(66.3), 腎臓(40.3), 血漿(15.7), 全血(11.3), 副腎(9.07), 赤血球(7.39)	肝臓(3.35), 腎臓(2.20), 副腎(0.915), 赤血球(0.870), 全血(0.733), 血漿(0.534), その他(0.500未満)
		雌	肝臓(91.1), 腎臓(61.3), 血漿(23.0), 全血(16.8), 副腎(14.2), 赤血球(12.1)	肝臓(6.41), 腎臓(3.46), 赤血球(1.11), 副腎(0.902), 全血(0.832), 骨髄(0.742), 血漿(0.713), その他(0.700未満)

注) 残留放射能濃度はシフルメトフェン換算濃度 (µg/g)

1) 標識体 A : ter-<sup>14</sup>C-シフルメトフェン、B : tri-<sup>14</sup>C-シフルメトフェン

2) 3 mg/kg 体重投与群は 1 時間後、250 mg/kg 体重投与群は 2 時間後

### (5) 代謝物同定・定量

Fischer ラットに ter-<sup>14</sup>C-シフルメトフェン及び tri-<sup>14</sup>C-シフルメトフェンを低用量 (3 mg/kg 体重) 及び高用量 (250 mg/kg 体重) で単回経口投与して実施した薬物動態試験及び胆汁排泄試験において排泄された、尿、糞及び胆汁試料中のシフルメトフェンの代謝物同定・定量試験が実施された。

糞、尿及び胆汁中代謝物は表 5 に示されている。

投与量の 5% TAR を超える主要な代謝物として、尿・糞中からは A-18、A-20、A-21、B-1、B-1 のメルカプツール酸抱合体および AB-3 (ter-<sup>14</sup>C-シフルメトフェンと tri-<sup>14</sup>C-シフルメトフェンの共通の代謝物として) が、胆汁からはグルクロン酸抱合体として AB-1 および AB-3 が検出された。主代謝経路は 2-メトキシエトキシカルボニル基の脱離及び 2-トリフルオロメチルベンゾイル基の脱離であり、ひきつづきメチル基の酸化を通じて水酸化体、カルボン酸体、さらにそれらの抱合体となる経路と考えられた。

(参照 3)

表 5 糞、尿及び胆汁中における代謝物 (%TAR)

投与量	性別	部位	代謝物*
3 mg/kg 体重	雄	糞	A-20(3.23), A-12(1.86), B-1(17.3)

		尿	A-21(21.1), A-18(14.7) A-20(3.93), B-1(9.71), [B-1]-MA(6.17), [B-1]-TLA(20.2)
		胆汁	[AB-1]-GA(5.90+6.59) , [AB-3]-GA(6.72+6.78) AB-2(3.16+3.23), [B-1]-SG(2.6)
		糞	A-20(2.72), A-12(1.41), B-1(17.0)
	雌	尿	A-21(6.67), A-18(33.9) A-20(0.99), B-1(8.16), [B-1]-MA(13.5), [B-1]-TLA(16.8), AB-3(8.75+8.01)
		胆汁	[AB-1]-GA(5.18+4.81), [AB-3]-GA(5.45+5.04) AB-2(2.09+2.25), [B-1]-SG(0.57)
	250 mg/kg 体重	雄	糞
尿			A-21(3.19), A-18(5.82), A-20(0.81), B-1(2.62), [B-1]-MA(1.38), [B-1]-TLA(4.29)
胆汁			[AB-1]-GA(9.35+11.5), [AB-3]-GA(4.91+5.45)
雌		糞	A-20(0.99), A-12(1.39), B-1(8.25)
		尿	A-21(0.71), A-18(10.1), A-20(0.43), B-1(4.01), [B-1]-MA(3.99), [B-1]-TLA(5.31), AB-3(4.51+5.65)
		胆汁	[AB-1]-GA(7.76+6.56), [AB-3]-GA(3.50+3.64)

\* : [ ]内は抱合化代謝物のアグリコン部を示した。

GA : グルクロン酸抱合体、SG : グルタチオン抱合体、MA : メルカプツール酸抱合体、  
TLA : チオ乳酸抱合体

: AB-1, AB-2 及び AB-3 は ter-<sup>14</sup>C-シフルメトフェン及び tri-<sup>14</sup>C-シフルメトフェン共通代謝物であるため、生成量を ( ter-<sup>14</sup>C-シフルメトフェン + tri-<sup>14</sup>C-シフルメトフェン ) として表した。

## 2 . 植物体内運命試験

### ( 1 ) みかん

ter-<sup>14</sup>C-シフルメトフェン及び tri-<sup>14</sup>C-シフルメトフェンをプラスチックポット ( 直径約 28 cm ) で育成したみかん樹 ( 品種 : 早生みかん ) に散布 ( 0.6 kg ai/ha ) し、その後みかん樹を温室にて育成した。散布 1、7 及び 30 日後の収穫期の果実と、散布 1、7 及び 14 日後の葉を検体として植物体内運命試験が実施された。

茎葉散布されたシフルメトフェンは果実と葉表面上の代謝分解速度は遅く、果実では散布 1 日後に 0.578 ~ 0.617 mg/kg、30 日後に 0.571 ~ 0.574 mg/kg、葉で散布 1 日後 35.1 ~ 36.1 mg/kg、14 日後 30.0 ~ 43.1 mg/kg の総残留放射能 (TRR) が検出された。減衰はほとんど見られなかった。果実内への浸透は少なく、散布 1 日後、95.0 ~ 95.6%TRR が、30 日後 87.9 ~ 88.8%TRR が表面洗浄液から回収された。散布 30 日後、果実内に浸透した放射能のほとんど (10.9 ~ 11.5%TRR) が果皮に残留していた。

葉の場合も同様に、処理 1 日後に 95.1 ~ 96.6%TRR が表面洗浄液に存在し、14 日後 87.1 ~ 94.4%TRR が洗浄液から回収された。葉組織中の放射能は 14 日後 5.56 ~ 12.8%TRR であった。

処理 30 日後の果実および 14 日後の葉試料中の親化合物の光学異性体比に変化はな

かった。

果実及び葉から回収された放射能の主な成分は、AB-6、AB-7、A-12 及び B-1 であった。AB-6 及び AB-7 はニトリル基の加水分解に続く転位反応生成物及び光化学的誘導転位生成物と考えられた。AB-12、B-1 は抽出放射能の主成分であった。残留放射能の 10%を超えて残留していた成分は、親化合物、B-1 の 2 種類であった。果実中の親化合物は処理 1 日後で 88.4~89.8%TRR、30 日後で 54.0~43.9%TRR であった。

シフルメトフェンのみかんにおける代謝の主経路は、2-トリフルオロメチルベンゾイル基の分子内転位とニトリル基の加水分解後の 2-トリフルオロメチルベンゾイル基の分子内転位により AB-7 及び AB-6 などが生成する経路と考えられた。これらは植物表面での光化学反応や加水分解によるものと考えられた。植物体内に浸透して分子の開裂により、A-12、B-1 などが生成した。みかんではこれらの代謝物の抱合化は観察されなかった。(参照 4)

## (2) なす

ter-<sup>14</sup>C-シフルメトフェン及び tri-<sup>14</sup>C-シフルメトフェンをなす (品種: Japanese Long Purple) の収穫期において散布 (0.6kg ai/ha) し、散布 1、7 及び 14 日後の収穫期の果実と、散布 14 日後の葉を検体として植物体内運命試験が実施された。

果実の残留濃度は散布 1 日後 0.323~0.488 mg/kg、14 日後 0.315~0.413 mg/kg とほとんど変化がなかった。1 日後には 86.5~92.0%TRR が表面に存在し、14 日後には 56.4~81.3%TRR が表面に存在し、若干内部へ移動した。

葉では 14 日後 17.5~23.0mg/kg が残留し、表面に 68.7~83.4%TRR、抽出液に 14.1~26.6%TRR、残渣に 2.5~4.7%TRR が分布した。

果実の場合、シフルメトフェンは 1 日後には 91.2~95.0%TRR を占めたが 14 日後 42.4~62.2%TRR に減少し、AB-7 が 3.6~5.1%TRR、AB-6 が 3.4~5.1%TRR、tri-<sup>14</sup>C-シフルメトフェンのみ B-1 が 14.8%TRR、U4 が 1.2~3.5%TRR 検出された。その他多数の少量代謝物が合計 9.4~20.0%TRR を占めた。

tri-<sup>14</sup>C-シフルメトフェンの場合のみ U1 および U2 の未同定代謝物が生成し、表面洗浄液には含まれていないことから植物体内で生成すると考えられた。U1 および U2 は 14 日後の果実でそれぞれ 16.2%TRR および 6.3%TRR を占め、酸加水分解により B-1 を生成したことから U1 および U2 は B-1 の抱合体と推定された。これらは果実中に蓄積される傾向があった。

葉の場合、14 日後シフルメトフェンは 47.4~57.6%TRR、その他、果実と同じ代謝物が検出されたがいずれも 10%TRR を超えるものはなかった。AB-6 が ter-<sup>14</sup>C-シフルメトフェン、tri-<sup>14</sup>C-シフルメトフェンともに 8.1%TRR を占めた。B-1 は 4.6%TRR であった。U1 および U2 がそれぞれ 4.0%TRR および 1.4%TRR 検出された。(参照 5)

## (3) りんご

ter-<sup>14</sup>C-シフルメトフェン及び tri-<sup>14</sup>C-シフルメトフェンを収穫期のりんご果樹 (品種: Pink Lady) に散布 (0.6kg ai/ha) し、散布 1、7 および 30 日後に収穫期の果実

と、散布 7 及び 30 日後の葉を検体として植物体内運命試験が実施された。

果実中の残留放射能は、1 日後 0.100 ~ 0.113 mg/kg、30 日後 0.057 ~ 0.079 mg/kg であった。1 日後の果実には 95%TRR 以上が表面に、残渣に 4.4 ~ 5.0%TRR、30 日後には洗浄液 66.7 ~ 70.9%TRR、抽出液 21.5 ~ 28.1%TRR、残渣 5.3 ~ 7.6%TRR が分布した。若干の浸透が見られた。

葉では 7 日後 6.10 ~ 7.27 mg/kg の残留濃度のうち洗浄液に 86.8 ~ 90.8%TRR、30 日後に 4.93 ~ 9.56 mg/kg の残留放射能があり、その 72.0 ~ 82.0%TRR が洗浄液から回収された。

果実では、ter-<sup>14</sup>C-シフルメトフェン及び tri-<sup>14</sup>C-シフルメトフェンでは 1 日後シフルメトフェンが 89.0 ~ 94.7%TRR を占め、30 日後には 53.2 ~ 64.9%TRR に減少した。代謝物として AB-7、AB-6、B-1 が検出されたが 1.8 ~ 6.3%TRR であった。そのほか多数の未同定の少量代謝物が検出された。

葉では、7 日後 77.2 ~ 84.9%TRR を占めたシフルメトフェンが 30 日後には 43.8 ~ 60.2%TRR に減少し、代謝物として AB-7、AB-6、B-1 の他多数の代謝物が検出されたがいずれも 10%TRR を超す代謝物はなく、tri-<sup>14</sup>C-シフルメトフェンの AB-6 の 8.6%TRR が最大であった。(参照 6)

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的土壌

ter-<sup>14</sup>C-シフルメトフェン及び tri-<sup>14</sup>C-シフルメトフェンを Wolston (Midlands、LandLook 及び英国、Leamington Spa) 砂壤土に乾土あたり 0.93 mg/kg (慣行施与量の約 1.4 kg ai/ha に相当) となるように添加し、25 °C の暗条件下でインキュベートし (非滅菌土壌は 181 日間、滅菌土壌は 30 日間)、好氣的土壌中運命試験が実施された。

非滅菌土壌における分解半減期は 2.76 日であった。処理後 181 日には総処理量 (TAR) の 27.6 ~ 39.3%が CO<sub>2</sub> として消失し、抽出残渣は 30.7 ~ 37.9%TAR であった。ter-<sup>14</sup>C-シフルメトフェンからは、親化合物を除いて約 10 種類の分解物を分離したが、10%TAR を超す分解物はなく、AB-6 が 59 日後最大 8.3%TAR に達したが、181 日後には 3.8%TAR に減少した。

tri-<sup>14</sup>C-シフルメトフェンからは、親化合物を除いて約 10 種類の分解物が分離されたが、B-1 が 6 日後最大 22.9%TAR に達したが、181 日後には 2.7%TAR に減少した。AB-1 は 30 日後最大 7.8%TAR に達し、その後 181 日には 5.1%TAR に減少した。

滅菌土壌では、処理後 30 日において、ter-<sup>14</sup>C-シフルメトフェン及び tri-<sup>14</sup>C-シフルメトフェンの CO<sub>2</sub> への分解は総処理量の 0.1 未満 ~ 4.1%であり、抽出残渣には 19.7 ~ 42.7%TAR、抽出液中には 61.0 ~ 83.6%TAR 認められた。(参照 7)

#### (2) 土壌吸着性試験

本剤は水溶解度が低く、加水分解に不安定であることからバッチ吸着法による土着吸着性試験は実施困難と判断し、高速液体クロマトグラフ (HPLC) 法により、8 種の参照化合物の k' (キャパシティーファクター) 値と K<sub>oc</sub> (土壌吸着係数) 値から相関式を求め、シフルメトフェンの k' を代入して K<sub>oc</sub> 値を算出した。

シフルメトフェンの Koc 値は 13200 であった。(参照 8)

#### 4. 水中運命試験

##### (1) 加水分解運命試験(滅菌緩衝液)

ter-<sup>14</sup>C-シフルメトフェン及び tri-<sup>14</sup>C-シフルメトフェンを、pH4.0 クエン酸緩衝液、pH5.0 酢酸緩衝液、pH7.0 リン酸緩衝液及び pH9.0 ホウ酸緩衝液の各滅菌緩衝液に 0.01mg/L となるように加えた後、暗条件下の 25℃ で最長 30 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

シフルメトフェンの加水分解速度は酸性条件下では穏やかに進行し、中性からアルカリ性条件下で速やかに進行した。半減期は、pH4.0 で 7.7 日、pH5.0 で 6.0 日、pH7.0 で 9.8 時間、pH9.0 で 10.3 分であった。

各滅菌緩衝液中における加水分解物は、A-1、A-2、A-18、B-1 および AB-1 であった。

放射能の回収率は 94.2~104% TAR であった。二酸化炭素の発生はなかった。

シフルメトフェンの加水分解経路は、2-トリフルオロメチルベンゾイル基の脱離による A-1 と B-1 の生成および 2-メトキシエトキシカルボニル基の脱離による AB-1 の生成であり、A-1 はさらに 2-メトキシエトキシカルボニル基のエステルの加水分解による A-18 を経てその後脱カルボキシル化した A-2 へ加水分解された。A-1 から A-2 への分解は酸性条件下で速やかに進行し、A-18 から A-2 への分解はアルカリ条件下で緩やかに進行した。(参照 9)

##### (2) 水中光分解運命試験(緩衝液及び河川水)

ter-<sup>14</sup>C-シフルメトフェン及び tri-<sup>14</sup>C-シフルメトフェンを pH5.0 の酢酸緩衝液及び河川水(小貝川、茨城県筑波郡)に 0.01mg/L となるように加えた後、25 ± 1℃ でフィルター付のキセノンショートアークランプ(180W/m<sup>2</sup>、測定波長: 290-800nm)を 48 時間連続照射し、水中光分解試験が実施された。

シフルメトフェンの pH5.0 緩衝液中及び河川水中での光分解半減期は自然太陽光に換算するとそれぞれ 3.3 および 2.7 時間であった。

pH5.0 の緩衝液中の光分解によりシフルメトフェンは AB-15 を生成した。2 日間で AB-15 の生成量は処理放射能の 50% TAR を超えた。その他の主要分解物として AB-7 および B-1、微量分解物として AB-1 及び AB-6 が生成した。

河川水中ではシフルメトフェンは AB-15 を生成すると同時に加水分解物である AB-1、A-18、A-2、A-1 及び B-1 が速やかに生成した。これらの分解物は、B-1 以外は、光分解を受けて速やかに減少した。ter-<sup>14</sup>C-シフルメトフェンは最終的に A-14 と A-12 に、tri-<sup>14</sup>C-シフルメトフェンは B-1 まで分解された。また、河川水中では AB-15 の減衰が認められた。

暗所の河川水中では、シフルメトフェンは 4 時間後には半減し(半減期 = 3.4 時間)、2 日後には約 1% TAR に減少した。主な分解物として A-18 が 27% TAR、A-2 が 16% TAR、AB-1 が 43~44% TAR、B-1 が 52% TAR 生成した。河川水の pH が 7.5 であったことが暗所での分解が比較的速かった原因と考えられた。(参照 10)



### (3) 加水分解試験

pH4.0 酢酸緩衝液、pH7.0 リン酸緩衝液及び pH9.0 ホウ酸緩衝液 20 mL 中に 0.01 mg/L になるように標識したシフルメトフェンのアセトニトリル溶液(0.2 mL)を加え、暗所条件下、25 ±2 及び 40 ±2 で、最長 30 日間振盪して加水分解試験が実施された。

pH4.0、7.0 および 9.0 中のシフルメトフェンの半減期は、25 においてそれぞれ 9 日、5 時間および 12 分であった。40 においては、pH4.0 および 7.0 でそれぞれ 3 日および 3 時間となり、pH9.0 においては計算不能であった。(参照 11)

## 5. 土壌残留試験

火山灰軽埴土（日植防研・茨城）及び沖積埴壤土（日植防高知）を用いて、シフルメトフェン及び代謝物 B-1 を分析対象とした土壌残留試験（容器内及び圃場試験）が実施された。また、代謝物 AB-1、AB-7、A-12 及び B-1 を分析対象とした土壌残留試験（容器内）も実施された。

推定半減期は表 6 のとおりであり、シフルメトフェンとしては 0.8～5.1 日、シフルメトフェンと B-1 の含量として 1.4～14.6 日であった。また、その他の代謝物の推定半減期は表 7 のとおりであった。（参照 12）

表 6 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度*	土壌	シフルメトフェン	シフルメトフェン + B-1
容器内試験	0.6 mg/kg	火山灰軽埴土	0.8 日	1.4 日
		沖積埴壤土	1.4 日	8.3 日
圃場試験	600 g/ha	火山灰軽埴土	3.9 日	14.6 日
		沖積埴壤土	5.1 日	5.7 日

\* ) 容器内試験で原体、圃場試験で 20%フロアブル剤を使用

表 7 代謝物の土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	土壌	AB-1	AB-7	A-12	B-1
容器内試験	火山灰軽埴土	0.5 日以内	0.5 日以内	4 日	4.5 日
	沖積埴壤土	0.5 日以内	0.5 日以内	4 日	11.2 日

## 6. 作物残留試験

野菜、果実及び茶を用いて、シフルメトフェン及び代謝物 B-1 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。分析法はアセトニトリル/水混液で抽出した試料を精製後、シフルメトフェンについては、高速液体クロマトグラフ/UV 検出器を用いて、代謝物 B-1 については高速液体クロマトグラフ/質量分析を用いて定量するものであった。

結果は別紙 3 のとおりであり、最高値は、800 g ai/ha で 2 回散布し、最終散布後 7 日に収穫した茶(荒茶)におけるシフルメトフェン 10.0 mg/kg 及び B-1 4.7 mg/kg であったが、散布 14 日後にはそれぞれ 3.0 mg/kg 及び 3.1 mg/kg、散布 21 日後にはともに検出限界以下に減衰した。(参照 13)

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、シフルメトフェン及び代謝物 B-1 を暴露評価対象化合物として農産物から摂取される推定摂取量を表 8(詳細は別紙 4)に示した。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からシフルメトフェンが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定のもとに行った。

表 8 食品中より摂取されるシフルメトフェン(代謝物を含む)の推定摂取量

	国民平均 (体重: 53.3kg)	小児(1~6歳) (体重: 15.8kg)	妊婦 (体重: 55.6kg)	高齢者(65歳以上) (体重: 54.2kg)
摂取量 (µg/人/日)	365	310	418	371

また、同様の作物を用いて、代謝物 AB-6 及び AB-7 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。その結果、いずれの作物であっても代謝物 AB-6 及び AB-7 の分析値は検出限界以下であった。(参照 13)

## 7. 一般薬理試験

ラット及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 9 に示されている。(参照 14)

表 9 一般薬理試験

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 mg/kg 体重 (投与経路)	無作用量 mg/kg 体重	作用量 mg/kg 体重	結果の概要
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ラット	雄 6	0, 2000 (経口)	2000	-	投与による影響なし
呼吸・循環器系	呼吸数・ 血圧・ 心拍数・ 心電図	イヌ	雄 4	0, 2000 (経口)	2000	-	投与による影響なし

## 8. 急性毒性試験

シフルメトフェンの Wistar ラットを用いた急性経口毒性試験、急性経皮毒性試験及び急性吸入毒性試験が実施された。

各試験の結果は表 10 に示されている。(参照 15~17)

表 10 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		症状 (発現及び消失時間)
		雄	雌	
経口	Wistar ラット	実施せず	>2000	軟便(1匹)(投与後約 5時間~2日)
経皮	Wistar ラット	>5000	>5000	症状なし
吸入	Wistar ラット	LC <sub>50</sub> (mg/L)		症状なし
		>2.65	>2.65	

代謝物 B-1 及び原体の混在物 AB-13 の Wistar ラットを用いた急性経口毒性試験、代謝物 AB-6、AB-7、及び原体の混合物 AB-8、AB-11、AB-12 の ICR マウスを用いた急性経口毒性試験が実施された。

各試験の結果は表 11 に示されている。(参照 18~24)

表 11 急性毒性試験結果概要（代謝物/混在物）

投与経路	化合物	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	症状（発現及び消失時間）
			雌	
経口	代謝物 B-1	Wistar ラット	>2000	嗜眠、円背位、非協調性行動(投与直後~3日)
経口	混在物 AB-13	Wistar ラット	>2000	円背位、非協調性行動、浅速呼吸(投与直後~1日)
経口	代謝物 AB-6	ICR マウス	>2000	なし
経口	代謝物 AB-7	ICR マウス	>2000	自発運動低下、不整呼吸、肛門周囲被毛汚れ(投与後5分~1日)
経口	混在物 AB-8	ICR マウス	>2000	症状なし
経口	混在物 AB-11	ICR マウス	>2000	症状なし
経口	混在物 AB-12	ICR マウス	>2000	症状なし

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。皮膚刺激性は認められなかったが、軽度の眼刺激性が認められた。(参照 26~27)

Hartley モルモット（雌）を用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された。その結果、皮膚感作性が認められた。(参照 28)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、300、1000 及

び 3000 ppm：平均検体摂取量は表 12 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 12 ラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1000 ppm	3000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.40	16.5	54.5	167
	雌	6.28	19.0	62.8	193

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

1000 ppm 以上投与群の雌でみられた WBC の減少及び 1000 ppm 投与群の雌でみられた顆粒球系 / 赤芽球系比の減少、3000 及び 300 ppm 投与群の雄でみられた心臓重量の減少は、用量との明確な関連性が認められないこと及び対応する病理組織学的変化が認められないことなどから、投与の影響ではないものと考えられた。

本試験において、1000 ppm 投与群の雄に肝比重量<sup>1</sup>の増加、雌に副腎比重量の増加、副腎のび慢性皮質細胞空胞化 / 肥大及び卵巣間質細胞空胞化がみられたので、本試験における無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：16.5 mg/kg 体重/日、雌：19.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 29）

表 13 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PT 時間延長</li> <li>・ 肝絶対重量増加、腎比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝及び腎比重量増加、副腎絶対重量増加</li> <li>・ 副腎の肥大及び白色化</li> <li>・ 卵巣間質細胞空胞化*</li> </ul>
1000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ 副腎び慢性皮質細胞空胞化*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Glob 減少、A/G 比増加</li> <li>・ 副腎比重量増加</li> <li>・ 副腎び慢性皮質細胞肥大</li> <li>・ 卵巣間質細胞空胞化*（有意差なし）</li> </ul>
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

\*：これらの空胞は大型の脂肪滴であること、皮質細胞の肥大は小型の脂肪滴の蓄積であることが確認されている。

## （2）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、300、1000、3000 及び 10000 ppm：平均検体摂取量は表 14 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

<sup>1</sup>：体重比重量のことを比重量という（以下同じ）。

表 14 マウス 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1000 ppm	3000 ppm	10000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	35.4	117	348	1200
	雌	45.0	150	447	1510

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

3000 ppm 投与群の雌で認められた MCHC の増加は、用量との明確な関連性がないこと及び他の赤血球関連項目に異常がみられないことから、検体投与の影響ではないと考えられた。また、1000 ppm 以上の投与群の雄に AST、1000 と 3000 ppm 投与群の雄に ALT の減少がみられたが、これらの変動に用量との明らかな関連性及び肝毒性を示唆するような病理組織学的変化は認められなかった。さらに、これらの項目の有意な減少は、対照群の測定値が背景データと比較し明らかな高値を示していたことに起因することが判明したため、検体投与の影響ではないと考えられた。3000 ppm 投与群の雄で BUN の減少がみられたが、用量との明らかな関連性がないこと及び BUN 減少の毒性学的意義が明らかではないことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、3000 ppm 投与群で発生頻度は低いものの、雄では副腎のび慢性皮質細胞肥大及び雌では副腎のび慢性皮質細胞空胞化が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1000 ppm (雄：117 mg/kg 体重/日、雌：150 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 30)

表 15 マウス 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 副腎絶対重量及び比重量増加</li> <li>・ 副腎肥大</li> <li>・ 副腎び慢性皮質細胞肥大 (1 例)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 副腎び慢性皮質細胞空胞化</li> </ul>
3000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 副腎び慢性皮質細胞肥大 (1 例)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 副腎び慢性皮質細胞空胞化 (2 例)</li> </ul>
1000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### (3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 3 匹) を用いた経口 (0、30、300 及び 1000 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日月間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

1000 mg/kg 体重/日投与群の雄で投与後 7 週に MCHC の高値、雌で投与後 13 週に BUN の高値、300 mg/kg 体重/日投与群の雌で投与後 13 週に PT 時間の延長、30 及び 1000 mg/kg 体重/日投与群の雄で投与後 13 週に単球比率の高値、投与後 7 及び 13 週に Glob 比率の高値、30 mg/kg 体重/日投与群の雄で投与後 13 週に CRE の低値が認められた。しかし、いずれの検査値も同群の投与開始前の値と比べ変動率は大きな差ではなく、用量との明確な関連性も認められないことから、検体投与の影響ではな

いと考えられた。また、300 mg/kg 体重/日以上との投与群の雌で下垂体の絶対及び比重量増加、300 mg/kg 体重/日投与群の雌で甲状腺及び膵臓の比重量増加がみられたが、病理組織学的検査ではこれらの臓器に関連した所見が認められなかったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、1000 mg/kg 体重/日投与群雌雄において体重の増加抑制傾向及び副腎の皮質細胞の微細空胞化ならびに束状帯細胞に大型空胞出現がみられたので、無毒性量は雌雄とも 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 31)

表 16 イヌ 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制傾向 (有意差なし)</li> <li>・ 副腎大型化 (1 例)</li> <li>・ 副腎比重量増加</li> <li>・ 副腎皮質細胞の微細空胞化、及び束状帯細胞の大型空胞*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制傾向 (有意差なし)</li> <li>・ 副腎皮質細胞の微細空胞化、及び束状帯細胞の大型空胞*(2 例で顕著)</li> </ul>
300 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

\* : 微細空胞が癒合したものが大型空胞と考えられる。

## 1 1 . 慢性毒性試験及び発がん性試験

### ( 1 ) 1 年間慢性毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、150、500 及び 1500 ppm : 平均検体摂取量は表 17 参照) 投与による 1 年間の慢性毒性試験が実施された。

表 17 ラット 1 年間慢性毒性試験の平均検体摂取量

投与量		50 ppm	150 ppm	500 ppm	1500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.90	5.63	18.8	56.8
	雌	2.31	6.92	23.3	69.2

検体投与に関連した死亡率の増加は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

1500 ppm 投与群の雄で、投与後 29 週に立ち上がり姿勢が増加したが、他の時期では観察されず単発的であったことから偶発的な変化と考えられた。全検体投与群の雌で、投与後 4 週に尿 pH の低下がみられたが、用量との相関性が明らかでないこと、また 28 日間反復経口投与毒性試験では異常が認められなかったことから、検体投与の影響ではないものと考えられた。

1500 ppm 投与群において、血小板数が雄では投与後 4 週と 26 週に、雌では投与後 13 週に減少したが、骨髓細胞形態検査では異常が認められず、28 日間反復経口投与

試験及び 90 日間反復経口投与毒性試験においても血小板数に異常が認められていないため検体投与による影響ではないと考えられた。同群雄では、精巣上体重量が投与 26 週後に減少したが、精巣及び精巣上体に病理組織学的変化が認められなかったことから、偶発的变化であると考えられた。150 ppm 以上の投与群の雌において、投与後 52 週に FIB 濃度が減少したが、明らかな用量との相関性が認められないことから、検体投与の影響ではないと考えられた。1500 ppm 投与群の雄では投与後 13 週に Alb 及び Ca の増加が認められたが、一過性の反応であることから検体投与の影響ではないと考えられた。血液生化学的検査ではその他の項目において、また、骨髓細胞形態検査では種々の項目に有意な変動が認められたが、用量との明らかな関連性が認められない、あるいは毒性学的に意義の乏しい変化であることから、検体投与の影響ではないものと考えられた。

1500 ppm 投与群において肝臓のび慢性肝細胞肥大が投与 4 週後の雄、卵巣の間質細胞空胞化が投与後 13、26 及び 52 週後の雌にそれぞれみられた。これらの所見の発生頻度に統計学的有意差は認められなかったが、28 日間試験及び 90 日間試験（参照 29）で同様の所見がみられていることから、検体投与の影響であると考えられた。1500 ppm 投与群の雄においては副腎のび慢性皮質細胞肥大が投与後 52 週にみられたが、1 例のみの所見であり、他の雄にはみられなかったため検体投与の影響ではないものと考えられた。

腫瘍性病変については、その発生頻度に対照群と検体投与群との間に差は認められなかった。

本試験において、1500 ppm 投与群の雄で副腎のび慢性皮質細胞空胞化等が、雌では副腎にび慢性皮質細胞肥大、卵巣に間質細胞空胞化等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：18.8 mg/kg 体重/日、雌：23.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 33）

表 18 ラット 1 年間慢性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・尿量増加</li> <li>・RBC 増加、MCH 減少、MCV 減少、FIB 濃度減少</li> <li>・Alb 及び Ca 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加、腎比重量増加</li> <li>・副腎び慢性皮質細胞空胞化</li> <li>・肝び慢性肝細胞肥大(有意差なし)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎比重量増加、副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・副腎び慢性皮質細胞肥大</li> <li>・卵巣間質細胞空胞化(有意差なし)</li> </ul>
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

## (2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた経口（0、30、300 及び 1000 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間の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 19 に示されている。

1000 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例において、軟便が投与初期、嘔吐が投与期間を通じて高頻度でみられた。軟便や嘔吐はビーグル犬のカプセル投与と試験において一定の頻度で観察されるものの、高頻度であることから検体投与に起因した変化であると考えられた。1000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において、投与後 26 及び 52 週に TG が減少し、300 mg/kg 体重/日投与群雄の 1 例においても投与後 52 週に顕著に減少した。これらの変動に統計学的有意差は認められないものの、投与期間を通じてみられることから、検体投与の影響と考えられた。1000 mg/kg 体重/日投与群の雄で投与後 26 週に尿中 Na の減少、雌で投与後 26 週に WBC の増加及び血中  $\gamma$ Glob 比率の減少がみられた。しかし、いずれの値も投与開始前の値と同等である、用量との明らかな関連性が認められない、もしくは一過性のものであることなどから、検体投与の影響ではないと考えられた。1000 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝及び前立腺絶対重量減少がみられたが、明らかな用量との関連性が認められないこと及び病理組織学的検査において関連した所見がみられなかったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。病理組織学的検査において、30 mg/kg 体重/日投与群の雌雄にみられた副腎皮質細胞の空胞形成（微細空胞形成及び大型空胞形成が、雄では各 1 例、雌では 2 及び 3 例）は、対照群にも認められる程度であること、変性所見あるいは変性所見に対する反応性所見を伴っていないことから、生体の生理的な範囲内の変化と考えられ、検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で副腎皮質細胞の微細空胞形成及び大型空胞出現、変性、副腎束状帯から網状帯に限局性リンパ球浸潤が、さらに雄で TG の減少および副腎皮質に褐色色素含有マクロファージ浸潤が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 32）

表 19 イヌ 1 年間慢性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 軟便、嘔吐（1 例）</li> <li>・ 副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・ 副腎大型化</li> <li>・ 副腎間質線維化</li> <li>・ 精巢間質細胞腫大(1 例)(軽度、び慢性、両側性)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ TG の減少（有意差なし）</li> <li>・ 副腎絶対及び比重量増加</li> </ul>
300 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ TG の減少（有意差なし）</li> <li>・ 副腎皮質細胞の微細空胞形成</li> <li>・ 副腎皮質細胞に大型空胞出現</li> <li>・ 副腎束状帯から網状帯に限局性リンパ球浸潤</li> <li>・ 副腎皮質細胞の変性*</li> <li>・ 副腎皮質に褐色色素含有マクロ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 副腎大型化</li> <li>・ 副腎皮質細胞の微細空胞形成</li> <li>・ 副腎皮質細胞に大型空胞出現</li> <li>・ 副腎束状帯から網状帯に限局性リンパ球浸潤</li> <li>・ 副腎皮質細胞の変性*</li> <li>・ 副腎間質線維化</li> </ul>



	ファージ浸潤	
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

\* : 核崩壊あるいは空胞の極度な増加・増大による細胞腫大を特徴としていた。

### (3) 2年間発がん性試験(ラット)

Fischer ラット(一群雌雄各 50 匹)を用いた混餌(原体:0、150、500 及び 1500 ppm:平均検体摂取量は表 20 参照)投与による 2 年間の発がん性試験が実施された。

表 20 ラット 2 年間発がん性試験の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	500 ppm	1500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.92	16.5	49.5
	雌	6.14	20.3	61.9

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

検体投与に関連した死亡率の増加は認められなかった。

1500 及び 150 ppm 投与群の雄にみられたリンパ球の減少は用量との明確な関連性がなく病理組織学的検査で胸腺及び脾臓に関連した所見が認められないことから、また 1500 ppm 投与群の雄にみられた好酸球の減少は、好酸球が絶対数の少ない細胞種でありその減少には毒性学的意義が低いと考えられることから、いずれも検体投与による影響ではないと考えられた。

臓器重量測定において、1500 ppm 投与群の雄の副腎の比重量が増加したが、各群から副腎腫瘍を有する個体を除外した雄の副腎重量には用量相関性は認められなかった。したがってこの副腎重量の変化は検体投与の影響とは考えられなかった。1500 ppm 投与群の雌では脾臓の絶対及び比重量が、500 ppm 投与群の雌では脾臓絶対重量が減少したが、これらはいずれも対照群の 1 例に発生した単核細胞性白血病に起因するものであり、検体投与の影響とは考えられなかった。剖検により、150 ppm 以上の投与群の雄の死亡・切迫殺動物において、精巢の腫瘍の発生頻度増加がみられた。この精巢腫瘍に対応する病理組織学的所見は精巢の間細胞腫であり、間細胞腫の発生頻度は、対照群と各投与群との間で有意差はなかったため、剖検時における精巢腫瘍の発生頻度増加は偶発的なものと考えられた。1500 ppm 投与群の雄の最終屠殺動物において、精巢上体の萎縮及び眼球の混濁、及び全動物においてリンパ節の腫大の発生頻度が増加したが、これらの肉眼的所見に対応する病理組織学的所見がみられなかったため、偶発的なものと考えられた。

投与に関連すると考えられる腫瘍性病変の増加は認められなかった。

本試験において、1500 ppm 投与群の雌雄において副腎のび慢性皮質細胞肥大が、さらに雌では子宮角の腺腔拡張が認められたため、無毒性量は雌雄とも 500 ppm (雄:16.5 mg/kg 体重/日、雌:20.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 34)

表 21 ラット 2 年間発がん性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1500 ppm	・副腎び慢性皮質細胞肥大	・副腎び慢性皮質細胞肥大 ・子宮角腺腔拡張
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

#### (4) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 52 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、150、500、1500 及び 5000 ppm : 平均検体摂取量は表 22 参照) 投与による 18 カ月間の発がん性試験が実施された。

表 22 マウス発がん性試験の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	500 ppm	1500 ppm	5000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	15.5	54.3	156	537
	雌	14.3	48.1	144	483

各投与群とも検体投与に起因する死亡率の増加を示さなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

5000ppm 投与群の雄では、大型非染色球の減少が認められたが、大型非染色球はもともと変動が大きい項目であること、病理組織学的検査を含めた他の検査項目に関連した異常がみられないこと、及び非染色球の減少には毒性学的意義が乏しいと考えられることから、検体投与の影響ではないと考えられた。

肉眼的病理検査及び病理組織学的検査において、その発生頻度に統計学的な有意差を示す所見が、5000 ppm 投与群を含めた雌雄の投与群で認められたが、いずれも用量との相関性が認められない、あるいは対照群と比較して検体投与群の発生頻度が低いものであることから検体投与の影響ではないと考えられた。

腫瘍性病変について、その発生頻度に統計学的な有意差を示す所見はなかった。

本試験において、5000 ppm 投与群の雌雄で副腎のび慢性皮質細胞空胞化が認められたため、無毒性量は雌雄とも 1500 ppm (雄 : 156 mg/kg 体重/日、雌 : 144 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 35)

表 23 マウス発がん性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5000 ppm	・副腎び慢性皮質細胞空胞化	・副腎び慢性皮質細胞空胞化
1500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

## 12. 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 24 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、150、500 及び 1500 ppm :

平均検体摂取量は表 24 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 24 ラット 2 世代繁殖試験の平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与群		150 ppm	500 ppm	1500 ppm
P 世代	雄	9.21	30.6	89.4
	雌	13.8	46.6	141
F <sub>1</sub> 世代	雄	10.0	33.2	99.8
	雌	14.0	49.3	141

親動物及び児動物の各投与群で認められた毒性所見は、表 25 に示されている。

150 ppm 投与群の P 世代雄親動物の精子運動率、F<sub>1</sub> 哺育児の性比に統計学的に有意な変動がみられたが、用量相関性が明確ではなく、さらに他の世代に同様の変化がないことから検体投与の影響ではないと考えられた。

親動物の臓器重量に関して、1500 ppm 投与群の P 世代雌にみられた甲状腺の比重量の増加、F<sub>1</sub> 世代雄の前立腺絶対重量の減少、500 ppm 投与群 P 世代雄の肝臓比重量の増加はいずれも用量反応関係が明確ではなく、さらに他の世代に同様な変化がないこと、また、病理組織学的変化もみられないことから偶発的な変化と考えられた。また、150 ppm 投与群において、P 世代雄の下垂体及び副腎の絶対及び比重量、P 世代雌の甲状腺絶対および比重量、F<sub>1</sub> 世代雌の下垂体及び子宮の絶対重量増加についても用量に依存した変化ではなく、さらに他の世代に同様な変化がないこと、また病理組織学的変化もみられないことから偶発的な変化と考えられた。

児動物の臓器重量において、F<sub>2</sub> 雌離乳児の全投与群でみられた胸腺絶対重量の減少、500 ppm 投与群の胸腺の比重量の減少、150 及び 500 ppm 投与群でみられた脾臓絶対重量の減少、および 150 ppm 投与群の脾臓比重量の減少は、F<sub>1</sub> 離乳児に同様の変化がなく、用量反応関係が明確ではないこと、さらに病理組織学的変化もみられないことから、偶発的な変化と考えられた。1500 ppm 投与群の F<sub>2</sub> 離乳児雌雄でみられた脳比重量の増加は、重量が対照群とほぼ同じであったことから、体重の低下に起因したものであると考えられた。

病理組織学的検査において、150 および 500 ppm 投与群 P 世代雄にみられた副腎束状帯のび慢性細胞空胞化は、発生頻度に統計学的有意差が認められたが、1500 ppm 投与群における発生頻度に有意差がないこと、P および F<sub>1</sub> 対照群においても同様な所見がみられていることから、検体投与の影響ではないと考えられた。

全ての F<sub>2</sub> 哺育児について哺育 4 日に実施した肛門生殖突起間距離の測定の結果、雌雄ともに絶対値に統計学的な有意差は認められなかった。体重比においては、150 および 1500 ppm 投与群の雄で有意な高値が認められた。このことから、本剤に抗アンドロゲン作用はないものと考えられた。

150 ppm 投与群では、F<sub>1</sub> 雌親動物に血中プロゲステロン濃度の低下が認められたが、

繁殖能力を含めた他の検査項目に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、親動物では1500 ppm 投与群の雄及び500 ppm 以上の投与群の雌、  
 児動物では500 ppm 以上の投与群の雌雄で副腎重量の増加等がみられたことから、親  
 動物の無毒性量は雄で500 ppm (P 世代：30.6 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 世代：33.2 mg/kg  
 体重/日)、雌で150 ppm (P 世代：13.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>：14.0 mg/kg 体重/日)、児  
 動物の無毒性量は150 ppm (P 世代 (F<sub>1</sub> 雄/雌)：9.21/13.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 世代 (F<sub>2</sub>  
 雄/雌)：10.0/14.0 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 39)

表 25 ラット 2 世代繁殖試験で認められた所見

	投与群	親：P、児：F <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親 への 影響	1500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>副腎絶対及び比重量増加、下垂体比重量増加</li> <li>副腎白色化</li> <li>副腎球状帯び慢性細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>低体重値</li> <li>下垂体絶対及び比重量増加、卵巢絶対及び比重量増加</li> <li>副腎束状帯び慢性細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>包皮分離遅延</li> <li>副腎比重量増加</li> <li>副腎白色化</li> <li>副腎球状帯び慢性細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>低体重値</li> <li>平均発情周期延長</li> <li>下垂体比重量増加</li> <li>副腎束状帯び慢性細胞肥大、卵巢間質細胞空胞化</li> <li>17 -エストラジオール濃度低下</li> </ul>
	500 ppm 以上	500 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>副腎白色化及び肥大</li> <li>副腎絶対及び比重量増加</li> <li>副腎球状帯び慢性細胞肥大</li> </ul>	500 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>膣開口遅延</li> <li>副腎白色化及び肥大</li> <li>副腎絶対及び比重量増加</li> <li>副腎球状帯び慢性細胞肥大</li> <li>卵胞刺激ホルモン及びプロゲステロン濃度低下</li> </ul>
	150 ppm		毒性所見なし		毒性所見なし
児 への 影響	1500 ppm	副腎束状帯び慢性細胞肥大	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>副腎球状帯及び束状帯び慢性細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肛門生殖突起間距離の体重比高値</li> <li>副腎球状帯び慢性細胞肥大</li> <li>副腎白色化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>副腎白色化(有意差なし)</li> <li>副腎球状帯及び束状帯び慢性細胞肥大</li> </ul>

500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・副腎絶対及び比重重量増加</li> <li>・副腎球状帯び慢性細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・副腎絶対及び比重重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・副腎絶対及び比重重量増加</li> <li>・副腎束状帯び慢性細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・副腎絶対及び比重重量増加</li> </ul>
150 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

## (2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体: 0、50、250 及び 1000 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

各投与群の母動物及び胎児動物に認められた毒性所見は表 26 に示されている。

50 及び 250 mg/kg 体重/日投与群でみられた妊娠 15~18 日の体重増加量の増加、肝臓もしくは右腎臓の比重量の減少は、用量との関連性が明らかではないため、検体投与による影響ではないと考えられた。

胎児の骨格変異として、50 mg/kg 体重/日投与群において、頸肋を有する胎児数に有意な増加がみられたが、用量との明らかな関連性が認められないことから、検体投与による影響ではないものと考えられた。また、1000 mg/kg 体重/日投与群において、波状肋骨を有する胎児数が増加したが、同腹数 (波状肋骨のみられた胎児を有する母動物数) に有意差が認められないことから、検体投与による影響ではないものと考えられた。

本試験において、250 mg/kg 体重/日群の母動物に副腎絶対及び比重量の増加、副腎皮質細胞空胞化が、胎児動物に胸骨分節不完全骨化の同腹数増加が認められたため、母動物及び胎児における無毒性量は、50 mg/kg 体重/日投与群であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 37)

表 26 ラット発生毒性試験で認められた所見

投与群	母動物	胎児動物
1000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・副腎皮質細胞び慢性肥大</li> <li>・右副腎絶対及び比重重量増加</li> <li>・胎盤重量増加傾向 (有意差なし)</li> </ul>	
250 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・左副腎絶対及び比重重量増加</li> <li>・副腎皮質細胞空胞化 (有意差なし)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・胸骨分節不完全骨化の同腹数増加</li> </ul>
50 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

## (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (原体: 0、50、250 及び 1000 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

1000 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 18～21 日の母体及び母体体重当たりの摂餌量の低下が認められ、また妊娠 6～29 日の体重増加量低下（有意差なし）がみられた。胎児の所見としては、1000 mg/kg 体重/日投与群で雌雄の胎児体重低下、250 mg/kg 体重/日以上投与群において胸椎及び肋骨の平均骨化数の増加、腰椎及び剣状突起の骨化数減少がみられた。1000 mg/kg 体重/日投与群では角張った舌骨翼、胸骨分節不完全骨化及び尾椎骨化が増加した。また、1000 mg/kg 体重/日投与群では胎盤重量の低下が観察された。

胎児の外表、内臓および骨格異常の発生頻度は対照群と同等であった。

本試験において、1000 mg/kg 体重/日投与群の母動物では摂餌量低下等、250 mg/kg 体重/日投与群の胎児では胸椎及び肋骨の平均骨化数の増加、腰椎及び剣状突起の骨化数の減少が認められたため、無毒性量は母動物に対して 250 mg/kg 体重/日、胎児に対して 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 38）

### 13. 遺伝毒性試験

シフルメトフェンの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター由来の培養細胞を用いた染色体異常試験、ICR マウスを用いた小核試験が実施された。試験結果は全て陰性であった（表 27）。（参照 42～44）

表 27 遺伝毒性試験結果概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (参照 39)	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WPuvwA 株	20.6~5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験 (参照 40)	チャイニーズハムスター由来培養細胞( CHL 細胞)	3.75~50 µg/mL( -S9 ) 25~200 µg/mL ( +S9 )	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 (参照 41)	ICR マウス	0、500、1000、2000 mg/kg 体重 (経口投与)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 B-1、AB-6、AB-7、及び混在物 AB-13、AB-8、AB-11、AB-12 の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されており、いずれの試験結果も陰性であった（表 28）。（参照 42～48）

表 28 遺伝毒性試験結果概要（代謝物・混在物）

被験物質	試験	対象	処理濃度	結果
代謝物 B-1	復帰突然変異試験 (参照 42)	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2uvrA 株	3~5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 AB-6	復帰突然変異試験 (参照 43)	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2uvrA 株	3~ 5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 AB-7	復帰突然変異試験 (参照 44)	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2uvrA 株	3~ 5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
混在物 AB-13	復帰突然変異試験 (参照 45)	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2uvrA 株	3~ 5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
混在物 AB-8	復帰突然変異試験 (参照 46)	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2uvrA 株	0.32~5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
混在物 AB-11	復帰突然変異試験 (参照 47)	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2uvrA 株	0.32~5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
混在物 AB-12	復帰突然変異試験 (参照 48)	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2uvrA 株	0.32~5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

#### 14 . その他の試験

##### (1) 2 週間反復経口投与毒性試験および 2 週間回復試験

Fischer ラット（一群雌 6 匹）を用い 2 週間混餌（0 及び 10000 ppm : 表 29 参照）投与する群（主群）と、2 週間混餌投与後 2 週間の休薬期間を設けた群（回復群）について試験が実施された。

表 29 ラット 2 週間反復経口投与及び 2 週間回復試験の平均検体摂取量

群	主群	回復群
投与量	10000 ppm	10000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	1070	1080

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

投与期間中及び回復期間を通じて死亡例はなく、体重変化、摂餌量及び血液生化学的検査項目のいずれにも統計学的有意な変化は認められなかった。

なお、回復群の胸腺絶対重量が有意に減少したが、比重量に有意な変動がみられないため、偶発的なものと考えられた。

主群では、副腎、肝臓及び卵巣に肉眼的ないし病理組織学的所見が認められたが、回復群ではこれらの変化は認められなかったことから、本剤の毒性影響は可逆的なものであり、回復可能な変化であると考えられた。(参照 49)

表 30 ラット 2 週間反復経口投与及び 2 週間回復試験で認められた毒性所見

投与群	主群	回復群
10000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝及び副腎絶対及び比重量増加、腎比重量増加</li> <li>・ 卵巣絶対及び比重量増加傾向（有意差なし）</li> <li>・ 副腎肥大</li> <li>・ 肝び慢性肝細胞肥大、副腎び慢性皮質細胞空胞化、卵巣間質細胞空胞化、卵巣黄体細胞空胞化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝及び腎比重量増加、副腎絶対及び比重量増加</li> </ul>

## (2) ラットにおける毒性発現機序に関する研究

Fischer ラット(一群雌雄各 8 または 10 匹)を用いた混餌(原体:0、100 及び 5000 ppm:平均検体摂取量は表 31 参照)投与試験を実施した。投与期間は 28 日以上とした(雌は発情間期を示す動物を選抜して、計画殺に供した)。

表 31 ラットにおける毒性発現機序に関する研究における平均検体摂取量

投与群		100 ppm	5000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.44	378
	雌	7.59	347

投与期間中、一般状態観察、体重及び摂餌量測定し、4 週間投与終了後血清中副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)及びコルチコステロン測定、副腎(雌雄)及び卵巣重量測定、肉眼的病理検査を実施した。剖検後は、副腎(雌雄)及び卵巣の病理組織学的



検査及び電子顕微鏡 (EM) 検査、副腎 (各群雌雄各 8 匹) の glyceraldehyde-3-phosphatase dehydrogenase (GAPDH)、CYP11A1、CYP11B1、Neutral cholesteryl ester hydrolase (NCEH)、Hormone-sensitive lipase (HSL) の RNA 発現量測定、及び副腎のコレステロール量 (総コレステロール、遊離コレステロール及びコレステロールエステル) を測定した。

得られた結果は表 32 に示されている。

投与期間中、一般状態の異常及び死亡動物は認められず、体重値及び摂餌量、投与終了後測定した血清中 ACTH 及びコルチコステロン量に検体投与の影響は認められなかった。臓器重量測定において、5000 ppm 投与群雌の卵巢比重量が有意に増加したが、100 及び 5000 ppm 投与群で各 1 匹に卵巢のう胞が確認されたことから、この 2 匹の卵巢重量を除外して評価した結果、対照群との間に有意差は認められなかった。従って、5000 ppm 投与群の卵巢重量に検体投与の影響は認められなかったと考えられた。

副腎の遺伝子解析においては、GAPDH の発現に対する比率においても絶対量においても、5000 ppm 投与群雌雄で HSL が減少し、CYP11A1 が増加した。HSL は脂質代謝に関与する酵素で、副腎のコレステロールエステルの加水分解にも影響を及ぼすことから、同酵素の減少は加水分解の抑制に繋がり、標的臓器に脂質が蓄積することが推察された。NCEH 遺伝子発現に検体投与の影響は認められなかった。

本試験結果から、本剤は HSL に直接的に影響を及ぼし、副腎皮質細胞及び卵巢間質細胞の肥大・空胞化 (脂肪沈着) を誘発するものと推察された。(参照 57)

表 32 ラットにおける毒性発現機序に関する試験で認められた所見

投与群	雄	雌
5000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・副腎腫大・白色化</li> <li>・副腎び慢性皮質細胞空胞化 (EM 検査にて脂肪滴増加)*</li> <li>・CYP11A1 増加、HSL 減少</li> <li>・総コレステロール増加、遊離コレステロール及びコレステロールエステル増加傾向</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・副腎腫大・白色化</li> <li>・副腎び慢性皮質細胞空胞化 (EM 検査にて脂肪滴増加)*、 卵巢間質細胞空胞化 (EM 検査にて脂肪滴増加)</li> <li>・CYP11A1 増加、HSL 減少</li> <li>・総コレステロール及び遊離コレステロール増加、コレステロールエステル増加傾向</li> </ul>
100 ppm	所見なし	所見なし

\* : 脂肪滴のサイズは雌より雄の方が大きい傾向にあった。

## ・総合評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「シフルメトフェン」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験において、血漿中濃度は、投与後 1~4 時間で最高濃度に達し、2 相性の 1 次反応に従って減衰した。血漿中濃度の最終消失相（第 2 相）の半減期は、12~22 時間であった。組織中の濃度は、肝臓及び腎臓に  $^{14}\text{C}$  の分布が認められたが、速やかに尿及び糞中に排泄された。呼気への排泄は認められなかった。主要臓器・組織中の  $^{14}\text{C}$  濃度の半減期は 9~30 時間で血漿中の半減期と大差はなく、臓器・組織への貯留性・蓄積性は低く、残留性は認められなかった。主代謝経路は 2-メトキシエトキシカルボニル基の脱離及び 2-トリフルオロメチルベンゾイル基の脱離であり、ひき続き *tert*-ブチル基及びシアノメチル側鎖の水酸化及びカルボン酸化、さらに抱合体化が認められた。

みかん、なす、及びりんごを用いた植物体内運命試験において、各作物に茎葉散布した後の果実及び葉表面上で、代謝分解され、植物体内への放射能の移行はわずかであった。作物により代謝経路に違いはなく、主代謝経路は 2-トリフルオロメチルベンゾイル基側の加水分解であり、主な代謝物は B-1 であった。

土壌中運命試験を実施し、好気土壌中での分解半減期は 2.76 日であり、最終的に二酸化炭素まで分解された。主な分解経路は 2-トリフルオロメチルベンゾイル基側の加水分解であり、主たる分解物は B-1 であった。

PH4.0、5.0、7.0 及び 9.0 の緩衝液中での加水分解試験において、25℃での半減期は、それぞれ 7.7 日、6.0 日、9.8 時間、及び 10.3 分であった。加水分解経路は 2-メトキシエトキシカルボニル基の脱離及び 2-トリフルオロメチルベンゾイル基とベンジル位の間の開裂であった。水中光分解試験において、pH5.0 の緩衝液ならびに河川水中での半減期はそれぞれ 3.3 及び 2.7 時間であった。水中光分解経路はカルボキシル基又は 2-トリフルオロメチルベンゾイル基の転位、2-トリフルオロメチルベンゾイル基の開裂であった。

火山灰軽埴土、沖積埴土を用いて、シフルメトフェン及び B-1 を分析対象化合物として土壌残留試験（容器内及び圃場）を実施した。推定半減期はシフルメトフェンとして 0.8~5.1 日、シフルメトフェンと B-1 の含量として 1.4~14.6 日であった。

野菜、果実及び茶を用いて、シフルメトフェン及び B-1 を分析対象化合物として、作物残留試験を実施した。その結果、最高値は、800 g ai/ha で 2 回散布し、最終散布後 7 日に収穫した茶（荒茶）におけるシフルメトフェン 10.0 mg/kg 及び B-1 4.7 mg/kg であったが、散布後 14 日にはそれぞれ 3.0 mg/kg 及び 3.1 mg/kg、散布後 21 日にはともに検出限界以下に減衰した。

ラットの急性経口  $\text{LD}_{50}$  は雌で 2000mg/kg 体重超、経皮  $\text{LD}_{50}$  は雌雄で 5000mg/kg 体重超、吸入  $\text{LC}_{50}$  は雌雄で 2.65 mg/L/4 時間超であった。

代謝物 B-1 及び原体混在物 AB-13 の急性経口  $\text{LD}_{50}$  はラットの雌で 2000mg/kg 体重超であり、代謝物 AB-6、AB-7、原体混在物 AB-8、AB-11 及び AB-12 の急性経口  $\text{LD}_{50}$  はマウスの雌で 2000mg/kg 体重超であった。

ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験では、皮膚刺激性は認められなかったが、軽度の眼刺激性が認められた。また、モルモットを用いたシフルメトフェンの皮膚感作性試験では、皮膚感作性は陽性であった。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、ラットで 16.5mg/kg 体重/日、マウスで 117mg/kg

体重/日、イヌで 300mg/kg 体重/日であった。

慢性毒性試験で得られた無毒性量は、ラットで 18.8mg/kg 体重/日、イヌで 30mg/kg 体重/日であった。

発がん性試験で得られた無毒性量は、ラットで 16.5mg/kg 体重/日、マウスで 144mg/kg 体重/日であった。発がん性は認められなかった。

繁殖毒性試験で得られた無毒性量は、ラットの親動物で 13.8mg/kg 体重/日、児動物で 9.21mg/kg 体重/日であった。繁殖能への影響は認められなかった。

発生毒性試験で得られた無毒性量は、ラットの母動物で 50mg/kg 体重/日、胎児で 50mg/kg 体重/日、ウサギの母動物で 250mg/kg 体重/日、胎児で 50 mg/kg 体重/日であった。催奇形性は認められなかった。

以上のイヌ、ラット及びマウスを用いた各種試験において、副腎の重量増加を伴う副腎の肥大、白色化、副腎のび慢性皮質細胞肥大及び空胞化等が高頻度に認められた。

これらの変化について、その可逆性を検討するため、ラットに 2 週間シフルメトフェンを混餌投与した後 2 週間休薬させる群を設定した回復試験を実施した。その結果、回復群において副腎の病理組織学的変化は認められなかった。このことから、各種試験で認められた副腎の病理学的変化は、回復可能な可逆的变化であることが示された。

ラットを用いた毒性発現機序に関する試験の結果、病理組織学的に観察された副腎皮質細胞肥大及び空胞化は、細胞質内の脂肪滴の増加に起因することが電子顕微鏡的検索により判明した。この脂肪滴増加の発現メカニズムは、副腎のホルモン感受性リパーゼ (HSL) の遺伝子発現が抑制され、ステロイド合成へのコレステロールの利用が遅延したために、脂質の蓄積が生じたものと考えられた。

細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター由来の培養細胞を用いた染色体異常試験、ICR マウスを用いた小核試験が実施された。いずれの試験結果も全て陰性であった。

代謝物 B-1、AB-6、AB-7 及び原体混在物 AB-13、AB-8、AB-11、AB-12 の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されており、いずれの試験結果も陰性であった。

各種試験結果から農産物中の暴露評価対象物質をシフルメトフェン及び代謝物 B-1 と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 33 に示されている。

表 33 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 <sup>1</sup>
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	雄：16.5 雌：19.0	雄：54.5 雌：62.8	雄：肝比重量増加等 雌：副腎比重量増加、副腎び慢性皮質細胞空胞化/肥大及び卵巣間質細胞空胞化等
	1 年間 慢性毒性 試験	雄：18.8 雌：23.3	雄：56.8 雌：69.2	雄：副腎び慢性皮質細胞空胞化等 雌：副腎び慢性皮質細胞肥大等
	2 年間 発がん性 試験	雄：16.5 雌：20.3	雄：49.5 雌：61.9	雄：副腎び慢性皮質細胞肥大 雌：副腎び慢性皮質細胞肥大及び子宮角腺腔拡張 (発がん性は認められない)
	2 世代 繁殖試験	親動物 P 世代 雄：30.6 雌：13.8 F <sub>1</sub> 世代 雄：33.2 雌：14.0 児動物* P 世代 (F <sub>1</sub> 雄/雌)：9.21/13.8 F <sub>1</sub> 世代 (F <sub>2</sub> 雄/雌)：10.0/14.0	親動物 P 世代 雄：89.4 雌：46.6 F <sub>1</sub> 世代 雄：99.8 雌：49.3 児動物* P 世代 (F <sub>1</sub> 雄/雌)：30.6/46.6 F <sub>1</sub> 世代 (F <sub>2</sub> 雄/雌)：33.2/49.3	親動物及び児動物 雌雄：副腎重量増加等 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性 試験	母動物：50 胎児：50	母動物：250 胎児：250	母動物：副腎重量増加、副腎皮質細胞空胞化 胎児：胸骨分節不完全骨化の同腹数増加 (催奇形性は認められない)
	マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	雄：117 雌：150	雄：348 雌：447
18 カ月間 発がん性 試験		雄：156 雌：144	雄：537 雌：483	雌雄：副腎び慢性皮質細胞空胞化
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	雄：300 雌：300	雄：1000 雌：1000	雌雄：体重増加抑制、副腎皮質の微細空胞化及び束状帯大型空胞等
	1 年間 慢性毒性 試験	雄：30 雌：30	雄：300 雌：300	雌雄：副腎皮質の微細空胞形成及び大型空胞出現、副腎皮質細胞の変性等

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 <sup>1</sup>
ウサギ	催奇形性 試験	母動物：250 胎児：50	母動物：1000 胎児：250	母動物：摂餌量低下等 胎児：胸椎及び肋骨の平均骨化 数増加、腰椎及び剣状突起の骨 化数減少 (催奇形性は認められない)

<sup>1</sup>：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

\*：児動物の哺育期の検体摂取量は親動物の検体摂取量を用いる。

食品安全委員会は、各試験の無毒性量の最小値がラットを用いた2世代繁殖試験の9.21 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.092 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

ADI	0.092mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	2世代
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	9.21mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

< 別紙 1 : 代謝物/分解物等略称 >

略称	化学名
A-1	2-メトキシエチル=( <i>RS</i> )-(4- <i>tert</i> -ブチルフェニル)シアノアセタート
A-2	(4- <i>tert</i> -ブチルフェニル)アセトニトリル
A-6	[4-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)フェニル]アセトニトリル
A-12	4- <i>tert</i> -ブチル安息香酸
A-14	( <i>RS</i> )-(4- <i>tert</i> -ブチルフェニル)ヒドロキシ酢酸
A-18	( <i>RS</i> )-(4- <i>tert</i> -ブチルフェニル)シアノ酢酸
A-20	4-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)安息香酸
A-21	[4-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)] シアノ酢酸
A-22	(4- <i>tert</i> -ブチルフェニル)アセトニトリルの水酸化体
B-1	$\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ- <i>o</i> -トルイル酸
AB-1	( <i>RS</i> )-2-(4- <i>tert</i> -ブチルフェニル)-3-オキソ-3-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ- <i>o</i> -トリル)プロピオニトリル
AB-2	( <i>RS</i> )-2-{4-[1-シアノ-2-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ- <i>o</i> -トリル)-2-オキソエチル]フェニル}-2-メチルプロピオン酸
AB-3	( <i>RS</i> )-2-[4-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)フェニル]-3-オキソ-3-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ- <i>o</i> -トリル)プロピオニトリル
AB-6	2-メトキシエチル=( <i>RS</i> )-(4- <i>tert</i> -ブチルフェニル)-2-[( $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ- <i>o</i> -トリル)カルバモイル]アセタート
AB-7	2-メトキシエチル=( <i>RS</i> )-[4- <i>tert</i> -ブチル-2-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ- <i>o</i> -トルオイル)フェニル]シアノアセタート
AB-15	5- <i>tert</i> -ブチル-2-[1-シアノ-3-メトキシ-1-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ- <i>o</i> -トルオイル)プロピル]安息香酸
U4	4- <i>tert</i> -ブチル-2-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ- <i>o</i> -トルオイル)安息香酸

< 別紙 2 : 検査値等略称 >

略称	名称
ACTH	副腎皮質刺激ホルモン
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
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 (=グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT))
BUN	尿素窒素
Ca	カルシウム
C <sub>max</sub>	最高薬物濃度
CRE	クレアチニン
EM	電子顕微鏡
FIB	フィブリノーゲン
-GTP	-グルタミントランスペプチターゼ
GAPDH	Glyceraldehyde-3-phosphatase dehydrogenase
Glob	グロブリン
HSL	Hormone-sensitive lipase
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MCH	平均血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Na	ナトリウム
NCEH	Neutral cholesteryl ester hydrolase
RBC	赤血球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
PT	プロトロンビン時間
TAR	総処理放射能
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高薬物濃度到達時間
TP	トロンボプラスチン時間
TRR	総残留放射能
T <sub>1/2</sub>	半減期
WBC	白血球数

< 別紙 3 : 作物残留試験成績 >

作物名 実施年	試験 圃場 数	使用量	回数 (回)	PHI (日)	シフルメトフェン		代謝物 B-1		シフルメトフェン 及び代謝物 (B-1) の合計
					最高値	平均値	最高値	平均値	
なす (施設) 果実 2003年	2	399-400 g ai/ha	2	1	0.62	0.42	1.01	0.43*	0.86
			2	3	0.37	0.28	1.18	0.39*	0.67
			2	7	0.15	0.08	1.48	0.83	0.90
			2	21	0.07	0.05*	0.61	0.28*	0.34*
すいか (施設) 果肉 2003年	2	391-400 g ai/ha	2	1	<0.05	<0.05	<0.12	<0.12	<0.17
			2	3	<0.05	<0.05	<0.12	<0.12	<0.17
			2	7	<0.05	<0.05	0.12	0.12*	0.17*
メロン (施設) 果肉 2003年	2	400-500 g ai/ha	2	1	<0.05	<0.05	<0.12	<0.12	<0.17
			2	3	<0.05	<0.05	0.14	0.13*	0.18*
			2	7	<0.05	<0.05	0.26	0.14*	0.22*
温州みかん (施設) 果肉 2003年	2	1000-2000 g ai/ha	2	1	<0.05	<0.05	<0.12	<0.12	<0.17
			2	7	<0.05	<0.05	<0.12	<0.12	<0.17
			2	14	<0.05	<0.05	<0.12	<0.12	<0.17
温州みかん (施設) 果皮 2003年	2	1000-2000 g ai/ha	2	1	10.78	6.53	<0.50	<0.31	6.85
			2	7	6.49	5.28	<0.50	<0.31	5.60
			2	14	7.57	4.91	<0.50	<0.31	5.22
夏みかん (露地) 果実 2003年	2	1000-2800 g ai/ha	2	1	2.22	1.29	<0.12	<0.12	1.41
			2	7	1.93	1.04	<0.12	<0.12	1.16
			2	14	1.45	0.77	<0.12	<0.12	0.90
			2	28	0.66	0.42	0.12	0.12*	0.54
			2	45	0.43	0.26	0.16	0.14*	0.39
2	60	0.22	0.16	0.21	0.15*	0.31			
夏みかん (施設) 果実 2003年	2	1000-2800 g ai/ha	2	1	1.99	1.14	<0.12	<0.12	1.26
			2	7	1.92	1.02	<0.12	<0.12	1.14
			2	14	1.03	0.58	<0.12	<0.12	0.70
			2	28	0.40	0.24	<0.12	<0.12	0.30
			2	45	0.29	0.19	<0.12	<0.12	0.36
2	60	0.31	0.20	<0.12	<0.12	0.32			
すだち (露地) 果実 2003年	1	1000 g ai/ha	2	1	4.24	4.14	<0.12	<0.12	4.26
			2	7	3.39	3.25	<0.12	<0.12	3.58
			2	14	2.27	2.19	<0.12	<0.12	3.15
			2	28	0.42	0.40	<0.12	<0.12	1.20



作物名 実施年	試験 圃場 数	使用量	回数 (回)	PHI (日)	シフルメトフェン		代謝物 B-1		シフルメトフェン 及び代謝物 (B-1) の合計
					最高値	平均値	最高値	平均値	
りんご (露地) 果実 2003年	2	70 g ai/ha	2	1	0.96	0.67	<0.12	<0.12	0.79
			2	7	0.64	0.41	<0.12	<0.12	0.53
			2	14	0.30	0.18	<0.12	<0.12	0.30
			2	28	0.17	0.12*	<0.12	<0.12	0.24*
なし (露地) 果実 2003年	2	700-800 g ai/ha	2	1	0.96	0.58	<0.12	<0.12	0.70
			2	7	0.68	0.40	<0.12	<0.12	0.52
			2	14	0.44	0.18	<0.12	<0.12	0.30
			2	28	0.21	0.12	0.14	0.125*	0.25
もも (露地) 果肉 2003年	2	800 g ai/ha	2	1	<0.05	<0.05	<0.12	<0.12	<0.17
			2	7	<0.05	<0.05	<0.12	<0.12	<0.17
			2	14	<0.05	<0.05	<0.12	<0.12	<0.17
			2	28	<0.05	<0.05	<0.12	<0.12	<0.17
もも (露地) 果肉 2003年	2	700 g ai/ha	2	1	<0.05	<0.05	<0.12	<0.12	<0.17
			2	7	<0.05	<0.05	<0.12	<0.12	<0.17
			2	22	<0.05	<0.05	<0.12	<0.12	<0.17
			2	28	<0.05	<0.05	<0.12	<0.12	<0.17
もも (露地) 果皮 2003年	2	800 g ai/ha	2	1	11.3	8.73	1.60	1.40	10.2
			2	7	9.50	6.03	3.80	2.78	8.80
			2	14	5.80	3.70	1.40	1.00	4.70
			2	28	8.70	6.00	1.90	1.23	7.25
もも (露地) 果皮 2003年	2	700 g ai/ha	2	1	27.5	21.0	1.40	1.23	22.1
			2	7	21.5	13.9	0.70	0.60	14.5
			2	22	5.60	4.83	0.70	0.53	5.40
			2	28	1.90	2.60	2.10	1.15	3.75
おうとう (施設) 果実 2003年	2	800-1000 g ai/ha	2	1	1.96	1.79	0.21	0.14*	1.93
			2	7	3.86	2.26	0.40	0.26	2.52
			2	14	1.87	1.60	0.40	0.31	1.92
			2	28	0.87	0.56	0.16	0.14*	0.69
いちご (施設) 果実 2003年	2	400 g ai/ha	2	1	1.00	0.89	0.19	0.13*	1.02
			2	7	0.67	0.40	0.24	0.15*	0.55
			2	14	0.38	0.25	0.21	0.15*	0.40
			2	28	0.27	0.11	0.28	0.17*	0.28

作物名 実施年	試験 圃場 数	使用量	回数 (回)	PHI (日)	シフルメトフェン		代謝物 B-1		シフルメトフェン 及び代謝物 (B-1) の合計
					最高値	平均値	最高値	平均値	
かぼす (露地) 果実 2003年	1	1000 g ai/ha	2	1	3.14	3.10	<0.12	<0.12	3.22
			2	7	1.22	1.12	<0.12	<0.12	1.24
			2	14	1.49	1.35	<0.12	<0.12	1.47
			2	28	0.71	0.68	<0.12	<0.12	0.80
茶 (露地) 荒茶 2003年	2	800 g ai/ha	2	7	10.0	5.38	4.7	3.73	8.98
			2	14	3.00	1.15*	3.1	1.96	3.12
			2	21	<0.50	<0.50	<1.20	<1.20	<1.70
			2	28	<0.50	<0.50	<1.20	<1.20	<1.70
茶 (露地) 浸出液 2003年	2	800 g ai/ha	2	7	<0.50	<0.50	<1.20	<1.20	<1.70
			2	14	<0.50	<0.50	<1.20	<1.20	<1.70
			2	21	<0.50	<0.50	<1.20	<1.20	<1.70
			2	28	<0.50	<0.50	<1.20	<1.20	<1.70

注) ・散布には20%フロアブル剤を使用した。

- ・一部に検出限界以下を含むデータの平均を計算する場合は検出限界値を検出したものとして計算し、\*印を付した。
- ・全てのデータが検出限界以下の場合は検出限界値の平均に<を付して記載した。

< 別紙 4 : 推定摂取量 >

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重 : 53.3kg)		小児 (1~6 歳) (体重 : 15.8kg)		妊婦 (体重 : 55.6kg)		高齢者(65 歳以上) (体重 : 54.2kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 ( $\mu$ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 ( $\mu$ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 ( $\mu$ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 ( $\mu$ g/人/日)
りんご	0.67	35.3	23.6	36.2	24.2	30.0	20.1	35.6	23.8
なし	0.70	5.2	3.64	4.5	3.15	5.4	3.78	3.2	2.24
もも	10.2	0.5	5.10	0.7	7.14	4.0	40.8	0.1	1.02
おうとう	2.52	0.1	0.25	0.1	0.25	0.1	0.25	0.1	0.25
いちご	1.02	0.3	0.31	0.4	0.41	0.1	0.10	0.1	0.10
なす	0.86	4.0	0.34	0.9	0.77	3.3	2.83	5.7	4.90
すいか	0.17	0.3	0.05	0.1	0.01	0.1	0.01	0.8	0.14
メロン	0.22	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02
みかん	6.85	41.6	290	35.4	242	45.8	314	42.6	292
なつみかん	1.41	0.1	0.14	0.1	0.14	0.1	0.14	0.1	0.14
すだち	4.26	0.4	1.70	0.1	0.43	0.1	0.43	0.6	2.56
かぼす	3.22	3.9	12.6	5.9	19.0	1.4	4.51	1.7	5.47
茶	8.98	3.0	26.9	1.4	12.6	3.5	31.4	4.3	38.6
合計			364.6		310		418		371

注) ・残留値は、申請されている使用時期・回数のうち最大の残留を示す各試験区の平均残留値を用いた(参照 別紙 3)。

・ff : 平成 10 年~12 年の国民栄養調査(参照 53~55)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)

・摂取量 : 残留値及び農産物摂取量から求めたシフルメトフェン及び代謝物(B-1)の推定摂取量( $\mu$ g/人/日)

< 参照 >

- 1 農薬抄録シフルメトフェン：大塚化学株式会社、2005 年、未公表
- 2 シフルメトフェンのラットにおける体内運命試験（単回投与）（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2004 年、未公表
- 3 シフルメトフェンのラットにおける体内運命試験（代謝物の定量及び同定）（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2004 年、未公表
- 4 シフルメトフェンのみかんにおける代謝運命試験（GLP 対応）：GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2004 年、未公表
- 5 シフルメトフェンのなすにおける代謝運命試験（GLP 対応）：PTRL West 社、2004 年、未公表
- 6 シフルメトフェンのりんごにおける代謝運命試験（GLP 対応）：PTRL West 社、2004 年、未公表
- 7 シフルメトフェンの好氣的土壌代謝試験（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社、2004 年、未公表
- 8 シフルメトフェンの土壌吸着性試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2004 年、未公表
- 9 シフルメトフェンの加水分解運命試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2004 年、未公表
- 10 シフルメトフェンの水中光分解運命試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2004 年、未公表
- 11 シフルメトフェンの加水分解試験（緩衝液）（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社、2004 年、未公表
- 12 土壌残留試験成績：大塚化学株式会社、2003-2004 年、未公表
- 13 作物残留試験成績：大塚化学株式会社、2003 年、未公表
- 14 シフルメトフェンの生体の機能に及ぼす影響（GLP 対応）：パナファーム・ラボラトリーズ、2003 年、未公表
- 15 シフルメトフェンのラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社、2003 年、未公表
- 16 シフルメトフェンのラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社、2003 年、未公表
- 17 シフルメトフェンのラットを用いた急性吸入毒性試験（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社、2003 年、未公表
- 18 代謝物 B-1 のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：ノートックス社、2004 年、未公表
- 19 混在物 AB-13 のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：ノートックス社、2004 年、未公表
- 20 代謝物 AB-6 のマウスにおける急性経口毒性試験：大塚化学株式会社、2004 年、未公表
- 21 混在物 AB-7 のマウスにおける急性経口毒性試験：大塚化学株式会社、2004 年、未公表
- 22 混在物 AB-8 のマウスにおける急性経口毒性試験：大塚化学株式会社、2004 年、未公表
- 23 混在物 AB-11 のマウスにおける急性経口毒性試験：大塚化学株式会社、2004 年、未公表

- 24 混在物 AB-12 のマウスにおける急性経口毒性試験：大塚化学株式会社、2004 年、未公表
- 25 シフルメトフェンのラットを用いた急性神経毒性試験
- 26 シフルメトフェンのウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応)：ハンティンドンライフサイエンス社、2005 年、未公表
- 27 シフルメトフェンのウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応)：ハンティンドンライフサイエンス社、2005 年、未公表
- 28 シフルメトフェンのモルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応)：ノートックス社、2003 年、未公表
- 29 シフルメトフェンのラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応)：財団法人残留農薬研究所、2004 年、未公表
- 30 シフルメトフェンのマウスにおける 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応)：財団法人残留農薬研究所、2004 年、未公表
- 31 シフルメトフェンのビーグル犬を用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応)：株式会社ボゾリサーチセンター、2003 年、未公表
- 32 シフルメトフェンのイヌを用いた 52 週間の強制経口投与による慢性毒性試験 (GLP 対応)：株式会社ボゾリサーチセンター、2004 年、未公表
- 33 シフルメトフェンのラットを用いた 1 年間の混餌投与による慢性毒性試験 (GLP 対応)：財団法人残留農薬研究所、2004 年、未公表
- 34 シフルメトフェンのラットを用いた 2 年間の混餌投与による発がん性試験 (GLP 対応)：財団法人残留農薬研究所、2004 年、未公表
- 35 シフルメトフェンのマウスを用いた発がん性試験 (GLP 対応)：財団法人残留農薬研究所、2004 年、未公表
- 36 シフルメトフェンのラットの用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応)：財団法人残留農薬研究所、2004 年、未公表
- 37 シフルメトフェンのラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応)：財団法人残留農薬研究所、2004 年、未公表
- 38 シフルメトフェンのウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応)：アーガスリサーチ社、2003 年、未公表
- 39 シフルメトフェンの細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応)：財団法人残留農薬研究所、2001 年、未公表
- 40 シフルメトフェンのチャイニーズハムスターの CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応)：財団法人残留農薬研究所、2003 年、未公表
- 41 シフルメトフェンのマウスを用いた小核試験 (GLP 対応)：財団法人残留農薬研究所、2003 年、未公表
- 42 代謝物 B-1 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応)：ノートックス社、2004 年、未公表
- 43 代謝物 AB-6 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応)：ノートックス社、2004 年、未公表
- 44 代謝物 AB-7 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応)：ノートックス社、2004 年、未公表

- 45 混在物 AB-13 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : ノートックス社、2004 年、未公表
- 46 混在物 AB-8 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 大塚化学株式会社、2004 年、未公表
- 47 混在物 AB-11 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 大塚化学株式会社、2004 年、未公表
- 48 混在物 AB-12 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 大塚化学株式会社、2004 年、未公表
- 49 雌ラットを用いた 2 週間反復経口投与毒性試験および 2 週間回復試験 : 大塚化学株式会社、2005 年、未発表
- 50 食品健康影響評価について : 食品安全委員会第 117 回会合資料 1-1 ( URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai1117/dai117kai-siryou1-1.pdf> )
- 51 「シフルメトフェン」の食品衛生法 ( 昭和 22 年法律第 233 号 ) 第 11 条第 1 項の規定に基づく、食品中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について : 食品安全委員会第 117 回会合資料 1-2  
( URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai1117/dai117kai-siryou1-2.pdf> )
- 52 食品安全委員会農薬専門調査会第 38 回会合  
( URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai38/index.html> )
- 53 国民栄養の現状 - 平成 10 年国民栄養調査結果 - : 健康・栄養情報研究会編、2000 年
- 54 国民栄養の現状 - 平成 11 年国民栄養調査結果 - : 健康・栄養情報研究会編、2001 年
- 55 国民栄養の現状 - 平成 12 年国民栄養調査結果 - : 健康・栄養情報研究会編、2002 年
- 56 シフルメトフェンの食品健康影響評価に係る追加資料要求について : 追加資料要求事項に対する回答書 : 大塚化学株式会社、2006 年、未公表
- 57 ラットにおける毒性発現機序に関する研究 : 財団法人残留農薬研究所、2006 年、未公表
- 58 食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会第 7 回会合  
( URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2\\_dai7/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai7/index.html) )
- 59 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会第 10 回会合  
( URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai\\_dai10/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai10/index.html) )