



府食第 596 号  
令和 2 年 1 月 14 日

厚生労働大臣  
加藤 勝信 殿

食品安全委員会  
委員長 佐藤 洋



### 食品健康影響評価の結果の通知について

令和元年 5 月 22 日付け厚生労働省発生食 0522 第 3 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シフルフェナミド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

シフルフェナミドの許容一日摂取量を 0.041 mg/kg 体重/日と設定し、急性参照用量は設定する必要がないと判断した。

別 添

# 農薬評価書

# シフルフェナミド

(第3版)

2020年1月

食品安全委員会

## 目 次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	4
○ 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	8
7. 開発の経緯	8
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) イヌ	15
2. 植物体内運命試験	18
(1) きゅうり	18
(2) りんご	19
(3) 小麦	20
3. 土壌中運命試験	21
(1) 好氣的土壌中運命試験	21
(2) 土壌吸着試験	21
4. 水中運命試験	21
(1) 加水分解試験	21
(2) 水中光分解試験	22
5. 土壌残留試験	22
6. 作物残留試験	23
7. 一般薬理試験	23
8. 急性毒性試験	24
(1) 急性毒性試験	24
(2) 急性毒性試験（代謝物及び原体混合物）	25
(3) 急性神経毒性試験	26
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	26

1 0. 亜急性毒性試験	26
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	26
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)	28
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	28
(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	29
(5) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	30
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験	30
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	30
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	30
(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)	32
1 2. 生殖発生毒性試験	33
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	33
(2) 発生毒性試験 (ラット)	34
(3) 発生毒性試験 (ウサギ) ①	35
(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ②	35
1 3. 遺伝毒性試験	36
1 4. その他の試験	38
(1) 脳空胞化に関する検討 (イヌ)	38
(2) マウスの肝細胞腫瘍発生機序に関する検討	40
(3) ラットの甲状腺腫瘍発生及び精巣間細胞過形成に関する検討	41
(4) イヌ血清 ALP の由来と活性測定	42
(5) カルニチン依存性パルミトイル基転移酵素に対する影響	43
(6) エストロジェン様作用に関する検討	43
(7) ラットの尿量減少の作用機序に関する検討	44
III. 食品健康影響評価	46
・別紙 1 : 代謝物/分解物等略称	52
・別紙 2 : 検査値等略称	54
・別紙 3 : 作物残留試験 (国内)	56
・別紙 4 : 作物残留試験 (海外)	60
・別紙 5 : 推定摂取量	61
・参照	62

## ＜審議の経緯＞

### －第1版関係－

- 2002年 12月 24日 初回農薬登録
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
- 2008年 3月 25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（厚生労働省発食安第0325007号）、関係書類の接受（参照2、3）
- 2008年 3月 27日 第231回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年 9月 10日 第15回農薬専門調査会確認評価第二部会
- 2009年 1月 21日 第47回農薬専門調査会幹事会
- 2009年 3月 5日 第276回食品安全委員会（報告）
- 2009年 3月 5日 から4月3日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2009年 4月 14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
- 2009年 4月 16日 第276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4）
- 2010年 11月 9日 残留農薬基準告示（参照5）

### －第2版関係－

- 2010年 10月 1日 インポートトレランス設定の要請（すいか、メロン類果実等）
- 2010年 11月 10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1110第5号）
- 2010年 11月 12日 関係書類の接受（参照6、7）
- 2010年 11月 18日 第356回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2011年 7月 21日 第391回食品安全委員会（審議）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）
- 2012年 11月 2日 残留農薬基準告示（参照8）

### －第3版関係－

- 2019年 3月 7日 インポートトレランス設定の要請（ホップ）
- 2019年 4月 9日 関係書類の接授（参照9、10）
- 2019年 5月 22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0522第3号）
- 2019年 5月 23日 関係書類の接授（参照11）
- 2019年 5月 28日 第743回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2019年 8月 26日 第63回農薬専門調査会評価第四部会
- 2019年 10月 25日 第176回農薬専門調査会幹事会
- 2019年 11月 12日 第763回食品安全委員会（報告）
- 2019年 11月 13日 から12月12日まで 国民からの意見・情報の募集

2020年 1月 8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  
2020年 1月 14日 第769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>

(2009年4月16日まで)	(2011年1月6日まで)
見上 彪（委員長）	小泉直子（委員長）
小泉直子（委員長代理*）	見上 彪（委員長代理*）
長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄**	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常

\*：2009年7月9日から

(2012年6月30日まで)	(2018年7月1日から)
小泉直子（委員長）	佐藤 洋（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）	山本茂貴（委員長代理）
長尾 拓	川西 徹
野村一正	吉田 緑
畑江敬子	香西みどり
廣瀬雅雄	堀口逸子
村田容常	吉田 充

\*：2011年1月13日から

### <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2008年3月31日まで)		
鈴木勝士（座長）	三枝順三	布柴達男
林 真（座長代理）	佐々木有	根岸友恵
赤池昭紀	代田真理子	平塚 明
石井康雄	高木篤也	藤本成明
泉 啓介	玉井郁巳	細川正清
上路雅子	田村廣人	松本清司
臼井健二	津田修治	柳井徳磨
江馬 眞	津田洋幸	山崎浩史
大澤貫寿	出川雅邦	山手丈至
太田敏博	長尾哲二	與語靖洋

大谷 浩  
小澤正吾  
小林裕子

中澤憲一  
納屋聖人  
西川秋佳

吉田 緑  
若栗 忍

(2009年4月16日まで)

鈴木勝士 (座長)  
林 真 (座長代理)  
相磯成敏  
赤池昭紀  
石井康雄  
泉 啓介  
今井田克己  
上路雅子  
臼井健二  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
川合是彰  
小林裕子

佐々木有  
代田眞理子  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
長尾哲二  
中澤憲一\*  
永田 清  
納屋聖人  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友恵

根本信雄  
平塚 明  
藤本成明  
細川正清  
堀本政夫  
松本清司  
本間正充  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
義澤克彦\*\*  
吉田 緑  
若栗 忍

\* : 2009年1月19日まで

\*\* : 2009年4月10日から

(2018年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長)  
納屋聖人 (座長代理)  
赤池昭紀  
浅野 哲  
小野 敦

代田眞理子  
清家伸康  
中島美紀  
永田 清  
長野嘉介

本間正充  
松本清司  
森田 健  
與語靖洋

・評価第一部会

浅野 哲 (座長)  
平塚 明 (座長代理)  
堀本政夫 (座長代理)  
赤池昭紀  
石井雄二

篠原厚子  
清家伸康  
豊田武士  
中塚敏夫

福井義浩  
藤本成明  
森田 健  
吉田 充\*

・評価第二部会

松本清司 (座長)  
平林容子 (座長代理)

栗形麻樹子  
中島美紀

山手丈至  
山本雅子

義澤克彦（座長代理）	本多一郎	若栗 忍
小澤正吾	増村健一	渡邊栄喜
久野壽也		
・評価第三部会		
小野 敦（座長）	佐藤 洋	中山真義
納屋聖人（座長代理）	杉原数美	八田稔久
美谷島克宏（座長代理）	高木篤也	藤井咲子
太田敏博	永田 清	安井 学
腰岡政二		
・評価第四部会		
本間正充（座長）	加藤美紀	玉井郁巳
長野嘉介（座長代理）	川口博明	中島裕司
與語靖洋（座長代理）	代田真理子	西川秋佳
乾 秀之	高橋祐次	根岸友恵

\*：2018年6月30日まで

**<第176回農業専門調査会幹事会専門参考人名簿>**

三枝 順三                      林 真



## 要 約

アミドキシム骨格を有する殺菌剤であるシフルフェナミド（CAS No. 18409-60-3）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。なお、今回、作物残留試験（ホップ）、急性神経毒性試験（ラット）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（ラット及びイヌ）、植物体内運命（きゅうり、りんご及び小麦）、作物残留、急性毒性（ラット）、急性神経毒性（ラット）、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（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）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、シフルフェナミド投与による影響は、主に肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）、腎臓（尿細管空胞形成等）、心臓（心筋炎等）、甲状腺（ろ胞細胞肥大等：ラット）、精巣（間細胞過形成等）及び脳（大脳空胞化等：イヌ）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、雄ラットで甲状腺ろ胞細胞腺腫、雄マウスで肝細胞腺腫の増加が認められたが、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。

ウサギを用いた発生毒性試験の胎児において、外表異常、内臓異常及び骨格異常の発生頻度が増加した。ラットを用いた発生毒性試験では催奇形性は認められなかった。

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フェナミド（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低値が、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の4.14 mg/kg 体重/日及びラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の4.4 mg/kg 体重/日であったことから、これらを根拠として、最小値である4.14 mg/kg 体重/日を安全係数100で除した0.041 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、シフルフェナミドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

## 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：シフルフェナミド

英名：cyflufenamid (ISO 名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：(Z)-N-[α-(シクロプロピルメトキシイミノ)-2,3-ジフルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-フェニルアセトアミド

英名：(Z)-N-[α-(cyclopropylmethoxyimino)-2,3-difluoro-6-(trifluoromethyl)benzyl]-2-phenylacetamide

#### CAS (No. 180409-60-3)

和名：(Z)-N-[[[シクロプロピルメトキシ)アミノ][2,3-ジフルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチレン]ベンゼンアセトアミド

英名：(Z)-N-[[[cyclopropylmethoxy)amino][2,3-difluoro-6-(trifluoromethyl)phenyl]methylene]benzeneacetamide

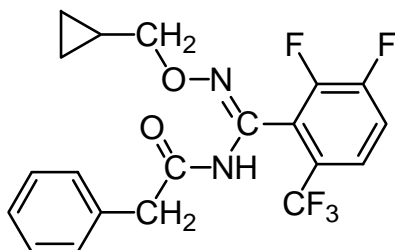
### 4. 分子式

C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

### 5. 分子量

412.36

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

シフルフェナミドは、日本曹達株式会社が開発したアミドキシム骨格を有する殺菌剤である。麦類、いちご、メロン等のうどんこ病並びにもも、すもも及

びおうとうの灰星病に防除効果を示す。作用機構は解明されていない。

国内では 2002 年 12 月に初回農薬登録されている。海外においては、韓国、イスラエル等で登録されている。

今回、インポートトレランス設定の要請（ホップ）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、シフルフェナミドのフッ素原子が結合したフェニル基の炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの（以下「[phe- $^{14}\text{C}$ ]シフルフェナミド」という。）並びにシクロプロパン環の 2 及び 3 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[cyc- $^{14}\text{C}$ ]シフルフェナミド」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）からシフルフェナミドに換算した値（mg/kg 又は  $\mu\text{g/g}$ ）として示した。

代謝物/分解物等略称及び検査値等略称は、別紙 1 及び 2 に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) ラット

##### ① [phe- $^{14}\text{C}$ ]シフルフェナミド

##### a. 吸収

##### a) 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に [phe- $^{14}\text{C}$ ]シフルフェナミドを 10 mg/kg 体重（以下 [ 1 . ] において「低用量」という。）又は 200 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、血中濃度推移について検討された。

血漿及び赤血球中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

血漿及び赤血球中における  $T_{\max}$  は、低用量投与群よりも高用量投与群の方が遅く、 $C_{\max}$  は、両群の雌雄において赤血球よりも血漿の方が約 2 倍高かった。血漿中における  $T_{1/2}$  は、高用量投与群の雌を除き 20 時間以内であり、比較的速やかに消失した。（参照 2）

表 1 血漿及び赤血球中薬物動態学的パラメータ

投与量		10 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重	
性別		雄	雌	雄	雌
血漿	$T_{\max}(\text{hr})$	4	1	12	6
	$C_{\max}(\mu\text{g/g})$	1.4	0.8	17.7	6.2
	$T_{1/2}(\text{hr})$	15.5	14.2	19.4	34.1
	$\text{AUC}(\text{hr}\cdot\mu\text{g/g})$	28.7	15.2	574	285
赤血球	$T_{\max}(\text{hr})$	4	1	12	24
	$C_{\max}(\mu\text{g/g})$	0.7	0.40	9.5	3.6
	$T_{1/2}(\text{hr})$	—	70.8	—	—
	$\text{AUC}(\text{hr}\cdot\mu\text{g/g})$	25.1	21.2	530	331

— : 推定値の標準誤差が大きかったことから、信頼できる値が得られなかった。

##### b) 吸収率

胆汁中排泄試験 [ 1 . (1) ①d. b) ] において得られた胆汁、尿、肝臓及びカ

一カス<sup>1</sup>中の放射能濃度から算出した吸収率は、低用量投与群の雄及び雌でそれぞれ 70.4%及び 85.3%、高用量投与群の雄及び雌でそれぞれ 40.6%及び 50.8%であった。(参照 2)

## b. 分布

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に [phe-<sup>14</sup>C] シフルフェナミドを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は低用量で 14 日間反復経口投与して、体内分布試験が実施された。

低用量投与群の T<sub>max</sub> (投与 4 時間後) において、雌雄の組織中残留放射能濃度は、消化管 (内容物を含む。) 以外に肝臓で最も高かった。次いで腎臓、膵臓 (雌)、脂肪及び卵巣で高かったが、それ以外の臓器及び組織では 1.0 µg/g 以下であった。組織中放射能濃度は経時的に減少し、投与 72 時間後では、肝臓で最も高く、ほかに血漿中濃度より高い組織は、脂肪、副腎、骨髄 (雄)、精巣上体、脂肪 (雄)、心臓、腎臓、肺、筋肉、卵巣、膵臓、皮膚、胸腺 (雌)、子宮、全血及び赤血球であったが、いずれも 1.0 µg/g (1%TAR) 以下であった。

高用量投与群の T<sub>max</sub> (雄: 投与 12 時間後、雌: 投与 6 時間後) における雌雄の組織中残留放射能濃度は、消化管 (内容物を含む。) 以外に脂肪、肝臓及び副腎 (雌) で高かった。投与 72 時間後においては、それぞれの T<sub>max</sub> における放射能濃度よりも減少 (1%TAR 以下) し、組織残留性は低いと考えられた。また、組織分布パターンに明らかな性別及び投与量による差は認められなかった。

反復投与群においても、単回投与群と同様の放射能の組織分布が認められ、その濃度は単回投与群の 2~4 倍であった。組織中の濃度は経時的に減少した。最終投与 168 時間後において残留放射能濃度が最も高かったのは肝臓であった。(参照 2)

## c. 代謝

排泄試験 [1.(1)①d. a)] における単回投与群及び体内分布試験 [1.(1)①b.] における反復投与群において得られた尿及び糞、胆汁中排泄試験 [1.(1)①d. b)] において得られた胆汁並びに体内分布試験 [1.(1)①b.] における単回投与群及び反復投与群において得られた肝臓、腎臓、脂肪及び血漿を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。また、体内分布試験 [1.(1)①b.] における高用量単回投与群の投与 6 時間後に剖検して得られた脳を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

単回投与における尿中の主要代謝物は、低用量及び高用量投与群ともに D

<sup>1</sup> 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという。

(雄：10.7%TAR～13.6%TAR、雌：5.1%TAR～8.3%TAR)であった。ほかに代謝物 E が認められたが、1.0%TAR 以下であった。未変化のシフルフェナミドはいずれの投与群においても 0.1%TAR 未満であった。

糞中の主要代謝物は、低用量投与群では L(雄：10.9%TAR、雌：27.3%TAR)であった。未変化のシフルフェナミドは低用量投与群の雄で 3.7%TAR、雌で 4.6%TAR 認められた。その他の代謝物は 4.3%TAR 以下であった。高用量投与群における主要成分は未変化のシフルフェナミド(雄：42.0%TAR、雌：50.5%TAR)であった。代謝物として L(雄：5.2%TAR、雌：7.9%TAR)が認められた。その他の代謝物は 2.3%TAR 以下であった。

反復投与における尿中代謝物プロファイルは単回投与後の尿中代謝物プロファイルと定性的に類似していた。主要代謝物は D(雄：7.2%TAR～14.4%TAR、雌：4.1%TAR～7.5%TAR)で、ほかに代謝物 E が認められたが、3.0%TAR 以下であった。

糞中の主要成分は未変化のシフルフェナミド(雄：27.3%TAR～39.1%TAR、雌：19.6%TAR～35.8%TAR)であった。代謝物として、L(雄：6.7%TAR～11.2%TAR、雌：13.7%TAR～16.9%TAR)が認められた。

胆汁中の代謝物プロファイルは、低用量と高用量投与群とでは定性的に同等であった。主要代謝物は B12 分画(代謝物 K、M 又は N のグルクロン酸抱合体)であり、雄で 16.6%TAR～31.0%TAR、雌で 30.1%TAR～51.3%TAR 認められた。ほかに代謝物として、D、G、J、K 及び O が認められ、その最大値は代謝物 D の 1.9%TAR であった。

血漿、肝臓、腎臓及び脂肪中の代謝物は尿、糞及び胆汁中で認められたものと共通であった。代謝物 D 及び未変化のシフルフェナミドは、血漿、肝臓及び腎臓中の主要成分として認められた。代謝物 E は反復投与後の腎臓から代謝物 D に次いで多く検出された。脂肪組織からは主要成分として未変化のシフルフェナミドが、代謝物として H が、それぞれ認められた。

脳中における主要成分として、未変化のシフルフェナミドが 34.6%TRR (2.40 µg/g)、未同定代謝物 BE4 が 48.3%TRR (3.35 µg/g)、それぞれ検出された。これらの 2 種類の化合物はイヌの脳からも検出されたが、イヌでは未変化のシフルフェナミドが主要成分であり、未同定代謝物は微量であった。(参照 2)

#### d. 排泄

##### a) 尿及び糞中排泄

SD ラット(一群雌雄各 4 匹)に[phe-<sup>14</sup>C]シフルフェナミドを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は低用量で 14 日間反復経口投与して、最終投与後 168 時間の尿及び糞中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 2 に示されている。

単回経口投与群では低用量及び高用量投与群ともに投与放射能の95%TAR以上が72時間以内に尿及び糞中に排泄された。主に糞中に排泄された。尿への排泄は雌より雄の方が多く、また、高用量群より低用量群の方が多かった。反復投与群においても、単回投与群と同様の排泄パターンが認められた。(参照2)

表2 尿及び糞中排泄率(%TAR)

投与方法		単回経口				反復経口	
投与量		10 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重/日	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与後 168時間 <sup>1)</sup>	尿	31.4	18.0	23.8	10.6	35.2	17.5
	糞	66.3	80.8	76.9	88.4	93.4	111

注) 尿中排泄率の値はケージ洗浄液を含む。

<sup>1)</sup>: 反復経口投与群では最終投与後168時間

### b) 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入したSDラット(一群雌雄各4匹)に[phe-<sup>14</sup>C]シフルフェナミド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3に示されている。

投与放射能は、投与48時間後までに、低用量投与群で60.6%TAR~77.4%TAR、高用量投与群で33.5%TAR~43.2%TARが胆汁中に排泄された。低用量投与群では、胆汁中の放射能の大部分が最終的に糞中に排泄され、腸肝循環が示唆された。(参照2)

表3 投与後48時間の胆汁、尿及び糞中排泄率(%TAR)

投与量	性別	胆汁	尿	糞
10 mg/kg 体重	雄	60.6	8.5	24.2
	雌	77.4	5.6	15.6
200 mg/kg 体重	雄	33.5	6.0	61.5
	雌	43.2	3.6	54.3

注) 尿中排泄率の値はケージ洗浄液を含む。

## ② [cyc-<sup>14</sup>C]シフルフェナミド

### a. 吸収

SDラット(一群雌雄各4匹)に[cyc-<sup>14</sup>C]シフルフェナミドを低用量で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

血漿及び赤血球中薬物動態学的パラメータは表4に示されている。

[cyc-<sup>14</sup>C]シフルフェナミドの吸収及び消失速度は雌雄のラットにおいて速く、血漿における薬物動態学的パラメータは[phe-<sup>14</sup>C]シフルフェナミドの

試験結果とほぼ同等であった。(参照 2)

表 4 血漿及び赤血球中薬物動態学的パラメータ

性別		雄	雌
血漿	T <sub>max</sub> (hr)	2	2
	C <sub>max</sub> (µg/g)	1.3	0.9
	T <sub>1/2</sub> (hr)	6.5	7.9
	AUC(hr·µg/g)	12.3	10.0
赤血球	T <sub>max</sub> (hr)	2	2
	C <sub>max</sub> (µg/g)	0.3	0.4
	T <sub>1/2</sub> (hr)	25.3	9.0
	AUC(hr·µg/g)	9.9	4.6

## b. 分布

排泄試験[1.(1)②d.]において投与 168 時間後に得られたラットの組織を用いて体内分布試験が実施された。

投与 168 時間後における組織中の残留放射能は、雌雄とも脂肪で最も高く(雄: 2.30 µg/g、雌: 1.82 µg/g)、次いで甲状腺(雄: 0.97 µg/g、雌: 0.92 µg/g)、精巣上体(雄: 0.86 µg/g)であった。副腎、肝臓、卵巣、脾臓、前立腺及び皮膚(雌のみ)では 0.3~0.6 µg/g 認められた。その他の組織では 0.3 µg/g 未満であった。(参照 2)

## c. 代謝

排泄試験[1.(1)②d.]において得られた尿及び糞を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中代謝物のプロファイルは雌雄で同等であった。

主要代謝物として、尿中では S(雄: 30.0%TAR、雌: 18.0%TAR)、糞中では L(雄: 33.4%TAR、雌: 41.4%TAR)が認められ、ほかに糞中からは代謝物 J(雄: 3.2%TAR、雌: 1.6%TAR)及び K(雄: 4.5%TAR、雌: 9.8%TAR)が検出された。

シフルフェナミドのラットにおける主要代謝経路は、①シフルフェナミドの加水分解による代謝物 C の生成後、還元されて代謝物 D となり、更に脱アミノ化されて代謝物 E を生成する経路、②シフルフェナミドのフェニル基の水酸化による代謝物 K 又は J の生成後、更に水酸化されて代謝物 L となり、その後メトキシ誘導体の代謝物 M 又は N となった後、最終的にグルクロン酸抱合される経路と考えられた。そのほかに、α位の水酸化による代謝物 H の生成、シクロプロピルメトキシ部分の開裂を経て代謝物 O を生成する経路が考えられた。(参照 2)



#### d. 排泄

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に[cyc-<sup>14</sup>C]シフルフェナミドを低用量で単回経口投与して、最終投与後 168 時間の尿及び糞を用い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 5 に示されている。

[phe-<sup>14</sup>C]シフルフェナミドを用いた試験と同様、投与後 72 時間以内に 85%TAR が尿及び糞へ排泄され、主に糞中に排泄された。また、尿中への排泄率は雌より雄の方が高く、性差が認められた。（参照 2）

表 5 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

性別	雄		雌	
	尿	糞	尿	糞
試料				
投与後 168 時間	31.7	56.9	19.7	69.5

注) 尿中排泄率の値はケージ洗浄液を含む。

#### (2) イヌ

##### ① 吸収

ビーグル犬（雌 2 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]シフルフェナミドを 200 mg/kg 体重で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 6 に示されている。（参照 2）

表 6 血漿中薬物動態学的パラメータ

試料	パラメータ	平均値
血漿	T <sub>max</sub> (hr)	3
	C <sub>max</sub> (μg/g)	12.1
	T <sub>1/2</sub> (hr)	7.9
	AUC <sub>∞</sub> (hr・μg/g)	156

##### ② 分布

排泄試験[1.(2)①]において投与 2 週間後に、[phe-<sup>14</sup>C]シフルフェナミドを 200 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与 3 時間後 (T<sub>max</sub>) に剖検して得られたイヌの組織を用いて、体内分布試験が実施された。

投与 3 時間後における組織中濃度は表 7 に示されている。

残留放射能濃度は胆汁で最も高く、肝臓、血漿及び脳中の放射能濃度は低かった。脳脊髄液中の濃度は検出限界未満であった。（参照 2）

表 7 投与 3 時間後における組織中濃度

組織	平均値 (μg/g)
胆汁	4,340
脳	4.2
脳脊髄液	<LOD
肝臓	50.4
血漿	11.1

<LOD：検出限界未滿

### ③ 代謝

#### a. 単回投与

排泄試験[1.(2)④]及び体内分布試験[1.(2)②]において得られた尿、糞、血漿、肝臓及び脳を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

血漿、肝臓及び脳中代謝物は表 8 に示されている。

尿中の主要代謝物は D (4.5%TAR) であった。糞中の主要成分は未変化のシフルフェナミド (58.1%TAR) であり、ほかに微量代謝物として D、H、K 等が検出された (3%TAR 未滿)。胆汁中の主要代謝物は未同定代謝物の B7 及び B8 であり、それぞれ 48.0%TRR 及び 35.7%TRR が検出され、これらはグルクロン酸抱合体の類縁体と考えられた。酵素処理した胆汁からは代謝物 D、G、H 及び L が検出された (代謝物 D が最大 3.1%TRR)。

血漿、肝臓及び脳中の主要成分はいずれも未変化のシフルフェナミドであった。主要代謝物として、血漿では未同定代謝物 P5 (14.1%TRR) 及び P6 (27.3%TRR)、肝臓では L6 (24.5%TRR) 及び L8 (19.1%TRR) が検出され、脳では 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

以上の結果から、イヌとラットの尿及び胆汁中の代謝物プロファイルは類似していると考えられた。

シフルフェナミドのイヌにおける主要代謝経路は、ラットの主要代謝経路と類似していた。①シフルフェナミドの加水分解による代謝物 C の生成後、還元されて代謝物 D となり、更に脱アミノ化されて代謝物 E を生成する経路、②シフルフェナミドのフェニル基の水酸化による代謝物 K 又は J の生成後、更に水酸化されて代謝物 L となる経路が考えられた。そのほかに、α位の水酸化による代謝物 H の生成、シクロプロピルメトキシ部分の開裂を経て代謝物 O を生成し、代謝物 O は更にグルクロン酸抱合体に変換されるか、オキサゾール体の代謝物 G に還元する経路が考えられた。(参照 2)

表 8 血漿、肝臓及び脳中代謝物 (%TRR)

試料	シフルフェナミド	代謝物
血漿	43.8	未同定代謝物(27.3)*
肝臓	14.4	D(3.0)、未同定代謝物(24.5)*
脳	79.2	未同定代謝物(7.8)*

\*：未同定代謝物は最大値のみ示した。

## b. 反復投与

ビーグル犬（雌 2 匹）に非標識シフルフェナミドを 1,500 ppm の用量で 25 週間混餌投与した後、[phe-<sup>14</sup>C]シフルフェナミドを 200 mg/kg 体重で単回経口投与し、最終投与 4 時間後に剖検して得られた脳及び血漿を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

脳及び血漿中の放射能濃度及び代謝物は表 9 に示されている。

表 9 脳及び血漿中の放射能濃度及び代謝物

組織	放射能濃度 (µg/g)	シフルフェナミド (%TRR)	代謝物 (%TRR)
脳	1.7	20.6	D(13.1)、未同定代謝物(9.2)*
血漿	19.1	2.0	未同定代謝物(39.2)*

\*：未同定代謝物は最大値のみ示した。

脳中の主要成分は未変化のシフルフェナミドであり、10%TRR を超える代謝物として D が検出された。血漿中では未変化のシフルフェナミドが 2.0%TRR 認められ、ほかに未同定代謝物 P6 及び P7 がそれぞれ 18.4%TRR 及び 39.2%TRR 検出された。

非標識体を前投与したイヌにおける脳中主要成分は未変化のシフルフェナミドであり、前投与なしのイヌの試験結果[1.(2)③a.]と同様であった。また、前投与なしのイヌの代謝試験で検出された 2 つの未同定代謝物 (10%TRR 未満) についても、前投与したイヌから検出され、脳中代謝物プロファイルは類似していた。

血漿中では、前投与なしのイヌから未変化のシフルフェナミドが 43.8%TRR 検出されたのに対して、非標識体を前投与したイヌからは 2.0%TRR であった。前投与したイヌで 10%TRR 以上検出された P6 及び P7 は、前投与なしのイヌからも検出された。(参照 2)

## ④ 排泄

血中濃度推移検討試験[1.(2)①]で投与後 96 時間に得られた尿及び糞を用いて、排泄試験が実施された。

投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率は表 10 に示されている。

ラットを用いた試験と同様、投与後 48 時間以内に投与放射能の大部分が

主に糞中に排泄された。(参照 2)

表 10 投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	尿	糞
投与後 96 時間	13.6	78.7

注) 尿中排泄率の値はケージ洗浄液を含む。

## 2. 植物体内運命試験

### (1) きゅうり

温室内で栽培した定植 2 か月後のきゅうり (品種名: 相模半白) に、顆粒水和剤に調製した [phe-<sup>14</sup>C] シフルフェナミドを 50 g ai/ha (以下 [2.(1)] において「通常薬量」という。) 又は 200 g ai/ha (以下 [2.(1)] において「高薬量」という。) の用量で茎葉に散布処理して、植物体内運命試験が実施された。通常薬量処理区においては、処理 0 日、3 日、7 日、14 日及び 31 日後、高薬量処理区においては処理 7 日及び 35 日後に葉及び果実が採取された。また、定植 2 か月後のきゅうり生育鉢の土壌表面に、[phe-<sup>14</sup>C] シフルフェナミドを通常薬量の用量で滴下し、処理 7 日後に葉、果実、つる、根及び土壌を採取して、放射能の植物体への移行性が検討された。

茎葉散布後及び土壌処理 7 日後の放射能分布は表 11 及び 12 に示されている。

茎葉散布試料において、果実中の残留放射能は試験期間を通じて 1%TAR 未満であった。土壌処理試料においては、きゅうりの根から果実、葉等地上部への放射能の移行はほとんど認められなかった。

いずれの試料においても、残留放射能のほとんどがメタノール洗浄液及び水/メタノール抽出液中に存在し、抽出残渣中では 6.6%TRR 以下であった。また、メタノール洗浄液及び水/メタノール抽出液中の放射能分布の比較から、シフルフェナミドは果実、葉ともに表面から内部へ移行すると考えられた。

茎葉散布試料において、いずれの薬量の葉及び果実においても主要成分は未変化のシフルフェナミドであった [42.3%TRR~97.9%TRR (0.02~6.7 mg/kg)]。主要代謝物として、果実では K [通常薬量処理区で最大 8.6%TRR (0.03 mg/kg)、高薬量処理区で最大 7.6%TRR (0.016 mg/kg)]、葉では P [通常薬量処理区で最大 8.6%TRR (0.03 mg/kg)、高薬量処理区で最大 3.8%TRR (0.25 mg/kg)] が認められた。ほかに代謝物 B、H 及び Q が同定されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。(参照 2)

表 11 茎葉散布後の放射能分布

分析部位	50 g ai/ha		200 g ai/ha	
	処理 0 日後	処理 31 日後	処理 7 日後	処理 35 日後
	%TAR(mg/kg)	%TAR(mg/kg)	%TAR(mg/kg)	%TAR(mg/kg)
葉	1.6(3.0)	0.9(1.3)	3.6(7.0)	3.5(6.7)
果実	0.2(0.06)	0.01(0.00)	0.7(0.2)	0.01(0.01)

表 12 土壌処理 7 日後の放射能分布

分析部位	地上部	根	土壌	計
%TAR(mg/kg)	0.3(0.01)	2.1(0.5)	92.1(0.2)	94.6(0.2)

## (2) りんご

りんご（品種名：ゴールドデンデリシャス）の収穫の約 13 週前に、顆粒水和剤に調製した [phe-<sup>14</sup>C]シフルフェナミドを 270 g ai/ ha の用量でりんご樹に散布処理して、植物体内運命試験が実施された。処理直後（葉のみ）、処理 3 週、6 週及び 13 週後（果実成熟期）に葉及び果実が採取され、果実は果皮及び果肉に分けて試料とされた。

各部位の放射能分布は表 13 に示されている。

処理 13 週後には果実で 81.3%TRR、葉で 86.0%TRR が抽出された。表面洗浄液及び抽出液中の放射能分布の比較から、処理放射能は果実及び葉の表面から内部へ移行すると考えられた。

果実及び葉における主要成分は未変化のシフルフェナミドであり、処理 13 週後の果実で 66.2%TRR (0.012 mg/kg)、葉で 16.9%TRR (0.13 mg/kg) 検出された。

代謝物として、B、P 及び R が同定されたが、果実ではいずれも 3%TRR 未満であった。葉においては P が処理 6 週後に最大 19.9%TRR (0.13 mg/kg) 検出されたが、その他の代謝物は 10%TRR 未満であった。（参照 2）

表 13 各部位の放射能分布

分画	果実		葉	
	処理 3 週後	処理 13 週後	処理 3 週後	処理 13 週後
	%TRR(mg/kg)	%TRR(mg/kg)	%TRR(mg/kg)	%TRR(mg/kg)
表面洗浄液	88.1(0.07)	52.3(0.009)	59.0(0.57)	27.7(0.21)
抽出液合計	7.0(0.005)	29.0(0.005)	33.3(0.32)	58.3(0.45)
果皮抽出液	2.4(0.002)	17.6(0.003)	—(—)	—(—)
果肉抽出液	4.6(0.004)	11.5(0.002)	—(—)	—(—)
未抽出残渣	4.9(0.004)	18.7(0.003)	7.7(0.08)	9.9(0.08)

—：分析試料なし

### (3) 小麦

プラスチック製のコンテナに播種し、屋外の網の中で育成した小麦（品種名：Riband）に、乳濁剤に調製した[phe-<sup>14</sup>C]シフルフェナミドを約 25 g ai/ha（以下[2.(3)]において「通常薬量」という。）又は 100 g ai/ha（以下[2.(3)]において「高薬量」という。）の用量でいずれも 2 回散布処理して、植物体内運命試験が実施された。処理約 2 時間後（第 1 回処理後：青刈り-1 及び根-1、第 2 回処理後：青刈り-2 及び根-2）、収穫約 7 週間（第 2 回処理 37 日後、わら-中間、穂、根-3）及び収穫時（第 2 回処理の 11 週後、わら-成熟、殻、穀粒、根-4）に試料が採取された。

通常薬量散布後の小麦試料の各部位における放射能分布は表 14 に示されている。

通常薬量散布後の穀粒中の残留放射能は 0.005 mg/kg と低く、穀粒においてはこれ以上の分析は行われなかった。高薬量を処理した小麦における主要成分は、いずれの試料においても未変化のシフルフェナミドであり、10.3%<sup>14</sup>C-TAR～99.0%<sup>14</sup>C-TAR（0.01～0.79 mg/kg）検出された。その他の代謝物として、B、C、H、I、K 及び R が同定されたが、いずれも 5%<sup>14</sup>C-TAR 未満（0.03 mg/kg 以下）であった。（参照 2）

表 14 通常薬量散布後の小麦試料の各部位における放射能分布

試料	青刈り-1	根-1	青刈り-2	根-2	わら-中間	穂	根-3
mg/kg	0.80	0.02	0.65	0.09	0.58	0.02	0.10
試料	わら-成熟	殻	穀粒	根-4			
mg/kg	0.67	0.10	0.005	0.14			

植物体内におけるシフルフェナミドの主要代謝経路は、異性化による代謝物 B（シフルフェナミド E 体）の生成、ベンジル基 $\alpha$ 位の水酸化による代謝物 H の生成、シクロプロピルメトキシ基の脱離及び水酸化による代謝物 O

の生成並びにフェニル基 4 位の水酸化による代謝物 K の生成であり、代謝物 H、K 及び O は更にグルコース抱合体を形成すると考えられた。

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的土壌中運命試験

[phe-<sup>14</sup>C]シフルフェナミドを、火山灰土・埴壤土（長野）に 0.3 mg/kg 乾土（300 g ai/ha 相当）の用量で土壌混和し、25±2℃の暗条件下で 180 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。

シフルフェナミドは経時的に分解し、処理直後の 95.5%TAR から処理 180 日後には 2.4%TAR 以下に減少した。主要分解物として C が処理 14 日後に最大 41.9%TAR、D が処理 60 日後に最大 21.5%TAR、E が処理 60 日後に最大 11.2%TAR 及び F が処理 7 日後に最大 15.2%TAR 検出されたが、処理 180 日後には 2.2%TAR～15.1%TAR に減少した。

土壌結合残渣については残渣中の 54%～61%の残留放射能がフミン分画に認められた。その主要分解物として C 及び E が検出され、これらの分解物が土壌に強く結合していることが推定された。

シフルフェナミドの推定半減期は 5.4 日であると考えられた。（参照 2）

#### (2) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌 [埴壤土（北海道）、重埴土（茨城）、砂質埴壤土（愛知）及び軽埴土（高知）] を用いて土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 22.2～36.0、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 1,000～2,100 であった。（参照 2）

### 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（クエン酸緩衝液）、pH 7（クエン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に [phe-<sup>14</sup>C]シフルフェナミドを 0.025 µg/mL となるように添加し、50±5℃の暗条件下で 5 日間インキュベートして、予備の加水分解試験が実施された。

その結果、シフルフェナミドは、pH 4、5 及び 7 の緩衝液中においてほとんど分解されず、安定であった（91%TAR～92%TAR）。pH 9 の緩衝液中においては徐々に分解した（処理 5 日後に 70.8%TAR）。

このことを受け、pH 9 の緩衝液を用いて、加水分解試験が実施された。

pH 9 の滅菌緩衝液に [phe-<sup>14</sup>C]シフルフェナミドを 0.058、0.025 又は 0.026 µg/mL となるように添加し、それぞれ 20℃で 30 日間、35℃で 60 日間又は 50℃で 30 日間の暗条件下でインキュベートした。

pH 9 の各温度において、シフルフェナミドは、処理 30 日後に 93.8%TAR

(20°C)、67.2%TAR(35°C)及び3.4%TAR(50°C)、また、60日後で46.5%TAR(35°C)まで減少した。全ての温度での主要分解物はCであり、最大で6.0%TAR(20°C、処理30日後)、56.0%TAR(35°C、処理60日後)及び101%TAR(50°C、処理30日後)であった。ほかに分解物としてB及びDがそれぞれ最大4.9%TAR(50°C、処理1日後)及び1.3%TAR(50°C、処理21日後)認められた。

シフルフェナミドのpH 9の緩衝液中における推定半減期は、20°Cで642日、25°Cで288日(アレニウス式より算出)、35°Cで62日、50°Cで7日であると考えられた。(参照2)

## (2) 水中光分解試験

[phe-<sup>14</sup>C]シフルフェナミドを滅菌蒸留水又は自然水〔河川水(神奈川)、pH 7.48、非滅菌〕に0.13 µg/mLとなるように添加し、25±1°Cで30日間キセノン光(光強度:600 W/m<sup>2</sup>、測定波長:290 nm未満をフィルターでカット)を連続照射して、水中光分解試験が実施された。なお、暗対照区が設けられた。

蒸留水中の光照射区において、シフルフェナミドの分解はほとんど認められなかった(処理直後に88.9%TAR、処理30日後に87.1%TAR)。主要分解物として、Bが処理30日後に最大8.5%TAR、Cが処理21日後に最大1.9%TAR検出された。暗対照区においても、試験終了時に95%TAR以上が未変化のシフルフェナミドとして残存しており、分解はほとんど認められなかった。

河川水中の光照射区において、シフルフェナミドは僅かに分解し、処理直後の92.0%TARから処理30日後には86.3%TARに減少した。主要分解物として、Bが処理14日後に最大10.9%TAR検出された。ほかに分解物C(処理30日後に最大2.0%TAR)及びD(処理21日後に最大1.2%TAR)が検出された。暗対照区においては、試験終了時に95%TAR以上が未変化のシフルフェナミドとして残存しており、分解はほとんど認められなかった。

シフルフェナミドの蒸留水中における推定半減期は594日、自然太陽光〔北緯35度(東京)、春〕換算で3,600日、河川水中の推定半減期は288日、自然太陽光〔北緯35度(東京)、春〕換算で1,750日であった。(参照2)

## 5. 土壌残留試験

洪積土・埴壤土(福島)、洪積土・埴土(石川)及び火山灰土・埴壤土(長野)を用い、シフルフェナミド及び分解物(C、D、E及びF)を分析対象化合物とした土壌残留試験(容器内及びほ場試験)が実施された。

結果は表15に示されている。(参照2)



表 15 土壌残留試験成績

試験	濃度*	土壌	推定半減期(日)	
			シフルフェナミド	シフルフェナミド+ 分解物(C、D、E、F)
容器内試験	0.25 mg/kg× 2回	洪積土・埴壤土	約 8	約 19
		火山灰土・埴壤土	約 17	約 24
ほ場試験	250 g ai/ha× 2回	洪積土・埴土	約 33	約 38
		火山灰土・埴壤土	約 60	約 73

\*：容器内試験では標準品、ほ場試験では 10%水和剤を使用

## 6. 作物残留試験

国内において、小麦、大麦、野菜及び果物を用いて、シフルフェナミド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。

シフルフェナミドの最大残留値は最終散布 7 日後に収穫されたもも（果皮）の 3.00 mg/kg であり、可食部では最終散布 1 日後に収穫されたおうとう（果実）の 1.85 mg/kg であった。（参照 2）

また、海外において、すいか、メロン等を用いて、シフルフェナミド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。

シフルフェナミドの最大残留値は、最終散布 6 日後に収穫されたホップ（乾燥球果）の 2.25 mg/kg であった。（参照 6、9、10、11）

作物残留試験成績に基づき、シフルフェナミドを暴露評価対象物質として国内で栽培される農産物から摂取される推定摂取量が表 16 に示されている（別紙 5 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、登録されている使用方法からシフルフェナミドが最大の残留量を示す使用条件で、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下に行った。

表 16 食品中から摂取されるシフルフェナミドの推定摂取量

	国民平均 (体重：55.1 kg)	小児(1～6 歳) (体重：16.5 kg)	妊婦 (体重：58.5 kg)	高齢者 (65 歳以上) (体重：56.1 kg)
摂取量 (µg/人/日)	26.4	21.9	25.3	31.5

## 7. 一般薬理試験

ラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 17 に示されている。（参照 2）

表 17 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量* (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 4	0、500、1,000、 2,000、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	自発運動量	ICR マウス	雄 10	0、500、 1,000、2,000 (経口)	—	500	全投与群で自発運動量減少 <sup>a</sup>
	自発運動量 (追加試験)	ICR マウス	雄 8	0、250、500、 1,000 (経口)	500	1,000	自発運動量減少 <sup>a</sup>
	ヘキソバル ビタール 睡眠	ICR マウス	雄 10	0、500、 1,000、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
循環器系	血圧、 心拍数	Wistar ラット	雄 3	0、2,000 (十二指腸内)	2,000	—	影響なし
骨格筋	握力	ICR マウス	雄 5	0、500、 1,000、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
腎機能	尿量、浸透 圧、蛋白質、 比重	SD ラット	雄 5	0、500、 1,000、2,000 (経口)	—	500	全投与群で尿量の 減少 <sup>a</sup>
	尿量 (追加試験)	SD ラット	雄 8	0、50、150、 500 (経口)	50	150	150 mg/kg 体重以上 投与群で尿量減少 <sup>a</sup>

\*：溶媒として 1.0%CMC 溶液が用いられた。

—：最大無作用量及び最小作用量は設定できなかった。

<sup>a</sup>：検体投与の影響と考えられるが明確な毒性影響ではないと考えられた。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

シフルフェナミド（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 18 に示されている。（参照 2）

表 18 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口*	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	投与量：5,000 mg/kg 体重 立毛、うずくまり、よろめき歩行、反応性低下、異常呼吸、四肢の蒼白、つま先立ち、閉眼、接触反応亢進及び毛づくろいの頻度低下  死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	投与部位の皮膚に紅班  死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		呼吸促進
		>4.76	>4.76	死亡例なし

\*：溶媒として 1%MC 水溶液が用いられた。

（2）急性毒性試験（代謝物及び原体混在物）

代謝物 B、C、F 及び G 並びに原体混在物のラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。

結果は表 19 に示されている。（参照 2）

表 19 急性毒性試験結果概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	投与経路	動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 B	経口 <sup>1)</sup>	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	立毛及びうずくまり  死亡例なし
代謝物 C	経口 <sup>1)</sup>	SD ラット 雌雄各 5 匹	2,697	2,993	立毛、うずくまり、よろめき歩行、反応性低下、異常呼吸、四肢蒼白、つま先立ち、閉眼、流涎、流涙、接触反応亢進、毛づくろい頻度低下、振戦及び痙攣  雌雄：2,500 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 F	経口 <sup>1)</sup>	SD ラット 雌雄各 5 匹	1,123	1,360	立毛、うずくまり、よろめき歩行、反応性低下、異常呼吸、四肢蒼白、つま先立ち、閉眼、流涎、流涙、接触反応亢進、毛づくろい頻度低下、振戦及び痙攣  雌雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 G	経口 <sup>2)</sup>	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛及びうずくまり  死亡例なし

原体混在物 I	経口 <sup>3)</sup>	SD ラット 雌雄各 5 匹	3,281	>3,000	喘鳴、開口呼吸、呼吸促迫、深く遅い呼吸、鼻、口及び眼周囲の赤色付着物、脱力、尿道周囲の尿付着、軟便、自発運動低下、うずくまり及び腹部膨満  雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,500 mg/kg 体重以上で死亡例
原体混在物 II	経口 <sup>2)</sup>	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
原体混在物 III	経口 <sup>2)</sup>	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
原体混在物 IV	経口 <sup>2)</sup>	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
原体混在物 V	経口 <sup>2)</sup>	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	うずくまり、下痢、呼吸数低下、呼吸緩徐、立毛、閉眼及び歩行失調  死亡例なし
原体混在物 VI	経口 <sup>2)</sup>	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
原体混在物 VII	経口 <sup>2)</sup>	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
原体混在物 VIII	経口 <sup>2)</sup>	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし

注：溶媒として<sup>1)</sup>：1%MC水溶液、<sup>2)</sup>：ラッカセイ油、<sup>3)</sup>：5%アラビアゴムが用いられた。

### (3) 急性神経毒性試験

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、80、400、2,000 mg/kg 体重、溶媒：0.01%Tween80 を含む 5%アラビアゴム水溶液）投与による急性神経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毒性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 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 9）

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼に対しては軽度の刺激性が認められ、皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された。皮膚感作性は陰性であった。（参照 2）

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、50、300、1,800 及び 10,800 ppm：平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 90 日間亜急性

毒性試験が実施された。

表 20 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	300 ppm	1,800 ppm	10,800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.3	20.1	117	673
	雌	4.1	24.7	144	783

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

1,800 ppm 以上投与群の雄で腎尿細管上皮硝子滴沈着が認められたが、免疫組織学的検査において雄ラットに特異的な $\alpha_{2u}$ -グロブリンの沈着であることが確認されており、ヒトに対する毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、1,800 ppm 以上投与群の雌雄で甲状腺絶対及び比重量<sup>2</sup>増加、小葉中心性肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：20.1 mg/kg 体重/日、雌：24.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

（精巣間細胞過形成の発生機序に関しては[14. (3)]を参照）

表 21 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
10,800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 1 日以降)及び摂餌量減少(投与 1 日以降)</li> <li>・ PLT 増加</li> <li>・ BUN、TP、カリウム、無機リン、T.Chol 及び GGT 増加</li> <li>・ Glu 減少</li> <li>・ 脳、精巣及び盲腸比重量増加、肝絶対及び比重量増加、腎絶対重量増加</li> <li>・ 心筋炎</li> <li>・ 肝胆管肥大</li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> <li>・ 精巣間細胞過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量減少(投与 1 日以降)</li> <li>・ Ht、Hb、MCV 及び MCH 減少</li> <li>・ PLT 増加</li> <li>・ TP、無機リン、T.Chol 及び GGT 増加</li> <li>・ Glu 及び ChE 減少</li> <li>・ 肝絶対重量増加、盲腸絶対及び比重量増加</li> <li>・ 心筋空胞形成</li> <li>・ 肝胆管肥大</li> <li>・ 腎尿細管空胞形成</li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> </ul>
1,800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 腎比重量増加、甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制<sup>a</sup></li> <li>・ BUN 及びカリウム増加</li> <li>・ TG 減少</li> <li>・ 尿中ケトン体増加</li> <li>・ 脳、肝及び腎比重量増加、甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>

<sup>2</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

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

<sup>a</sup> : 10,800 ppm 投与群では投与 1 日以降、1,800 ppm 投与群では投与 1 日

### (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、100、400、1,600 及び 7,000 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 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	400 ppm	1,600 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	14.0	50.7	218	808
	雌	17.6	70.8	295	940

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、1,600 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加並びに小葉中心性肝細胞肥大が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 400 ppm (雄 : 50.7 mg/kg 体重/日、雌 : 70.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 23 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht 減少</li> <li>・ A/G 比減少</li> <li>・ T.Chol、ALT 及び AST 増加</li> <li>・ 肝巣状壊死、肝細胞核小体肥大、肝細胞脂肪滴減少及びクッパー細胞黄色色素沈着</li> <li>・ 心筋空胞化</li> <li>・ 顎下腺分泌顆粒減少</li> <li>・ 精巣間細胞過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ BUN、TP 及び T.Chol 増加</li> <li>・ 尿中ケトン体増加</li> <li>・ 脳絶対重量減少</li> <li>・ 肝巣状壊死及びクッパー細胞黄色色素沈着</li> <li>・ 心筋空胞化</li> </ul>
1,600 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
400 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 4 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、150、500 及び 1,500 ppm : 平均検体摂取量は表 24 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 24 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	500 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.5	23.2	76.2
	雌	7.5	24.4	70.5

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、500 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞空胞化及び肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 150 ppm（雄：6.5 mg/kg 体重/日、雌：7.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

（大脳の空胞化の発生機序に関しては[14. (1)]、ALP の由来及び活性に関しては[14. (4)]を参照）

表 25 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 1～13 週の増加量)</li> <li>・ Neu 減少</li> <li>・ ALP 及びカリウム増加</li> <li>・ 尿量増加</li> <li>・ 胸腺退縮/萎縮</li> <li>・ 精巢上体精子数減少</li> <li>・ 大脳(視床近傍神経網、皮質表層及び白質)空胞化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 1～13 週の増加量)及び摂餌量減少(1～13 週の平均摂餌量)</li> <li>・ BUN、カリウム及び T.Chol 増加</li> <li>・ A/G 比減少</li> <li>・ 大脳(視床近傍神経網、皮質表層及び白質)空胞化</li> <li>・ 胸腺退縮/萎縮</li> </ul>
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ BUN 及び T.Chol 増加</li> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ 肝細胞空胞化(脂肪沈着による)及び肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ APTT 延長</li> <li>・ ALP 増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝細胞空胞化(脂肪沈着による)及び肥大</li> </ul>
150 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

#### (4) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 26 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	18	88	453
	雌	21	98	572

5,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制（投与 1 週）及び同群の雌で食餌

効率の減少が認められた。

その他の検査項目（FOB、脳の形態学的計測及び神経病理組織学的検査を含む。）に検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも 1,000 ppm（雄：88 mg/kg 体重/日、雌：98 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 2）

#### （5）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた経皮（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6～7 時間/日暴露、溶媒：0.01%Tween80 を含む 5%アラビアゴム水溶液）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、いずれの投与群でも毒性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/日と考えられた。（参照 2、9）

### 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）を用いた混餌（原体：0、30、120 及び 480 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 27 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	120 ppm	480 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.04	4.14	17.3
	雌	1.08	4.41	17.3

血液生化学的検査において、480 ppm 投与群の雌雄で ALP 増加が認められ、その他の検査項目において毒性影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも 120 ppm（雄：4.14 mg/kg 体重/日、雌：4.41 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

（ALP の由来及び活性に関しては[14.（4）]を参照）

#### （2）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 80 匹、うち一群雌雄各 20 匹を投与 52 週に中間と殺）を用いた混餌（原体：0、100、500 及び 2,000（雌）/5,000（雄） ppm：平均検体摂取量は表 28 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 28 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		100 ppm	500 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.4	22	/	229
	雌	5.5	28	115	/

/ : 実施されず

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に、雄ラットの甲状腺ろ胞細胞に認められた病変の発生頻度は表 30 に示されている。

腫瘍性病変として、5,000 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度が有意に増加した。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄で腎皮質尿細管色素沈着及び硝子滴等、雌で甲状腺/上皮小体の比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：4.4 mg/kg 体重/日、雌：5.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

（甲状腺腫瘍の発生機序に関しては[14. (3)]、心筋病変の発生機序に関しては[14. (5)]を参照）

表 29 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
2,000(雌)/ 5,000(雄) ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>生殖器周囲の黄色着色(投与 9 週以降)及び消瘦(投与 49 週以降)</li> <li>体重増加抑制(投与 1 週)、摂餌量減少(投与 1 週)及び食餌効率低下</li> <li>RBC 及び WBC 増加</li> <li>MCH 及び MCHC 減少</li> <li>A/G 比減少</li> <li>GGT 及び Alb 増加</li> <li>尿比重減少</li> <li>尿量増加</li> <li>肝及び甲状腺/上皮小体絶対及び比重量増加、腎比重量増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大、小葉周辺性/び慢性肝細胞肥大及びび慢性肝細胞脂肪化</li> <li>甲状腺ろ胞細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>生殖器周囲黄色着色(投与 20 週以降)及び消瘦(投与 9 週以降)</li> <li>体重増加抑制(投与 1 週)、摂餌量減少(投与 1 週)及び食餌効率低下</li> <li>MCH 減少</li> <li>PLT 増加</li> <li>GGT、T.Chol 及び TP 増加</li> <li>肝絶対及び比重量増加</li> <li>腎比重量増加</li> <li>び慢性肝細胞脂肪化</li> <li>慢性心筋炎</li> <li>腎皮質尿細管色素沈着及び円柱</li> <li>甲状腺ろ胞細胞肥大</li> <li>膝慢性炎症及び腺房萎縮</li> <li>大腿筋慢性炎症</li> </ul>
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>TP 増加</li> <li>腎皮質尿細管色素沈着及び硝子滴<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>MCHC 減少</li> <li>A/G 比減少</li> <li>甲状腺/上皮小体比重量増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup> : 免疫組織学的検査は実施されていない。

表 30 雄ラットの甲状腺ろ胞細胞に認められた病変の発生頻度

投与群 (ppm)	0	100	500	5,000
検査動物数	60	60	60	60
ろ胞細胞肥大	4	6	9	10
ろ胞細胞嚢胞状過形成	3	6	8	10
ろ胞細胞腺腫	0	2	3	5↑
ろ胞細胞癌	0	0	0	2

↑: Fisher の直接確率法、 $p < 0.05$

### (3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、60、500 及び 4,000/2,000 ppm: 平均検体摂取量は表 31 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。なお、4,000 ppm 投与群では死亡率が増加したことから、投与開始 20 週後より 2,000 ppm に濃度を下げた。死因は心筋脂肪沈着によると考えられた。

表 31 18 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	500 ppm	4,000/2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.1	62.8	325
	雌	9.0	75.5	404

各投与群で認められた毒性所見は表 32、雄マウスの肝細胞腺腫及び腺癌の発生頻度は表 33 に示されている。

腫瘍性病変において、4,000/2,000 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫の発生頻度が増加した。その他の腫瘍性病変に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、4,000/2,000 ppm 投与群の雄でび慢性肝細胞脂肪沈着等、500 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量増加が認められたことから、無毒性量は雄で 500 ppm (62.8 mg/kg 体重/日)、雌で 60 ppm (9.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

(肝細胞腫瘍の発生機序に関しては[14.(2)]、心筋病変の発生機序に関しては[14.(5)]を参照)

表 32 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
4,000/2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 1 週)及び食餌効率低下</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・び慢性肝細胞脂肪沈着、び慢性肝細胞微細空胞化、肝細胞の消失及び血液貯留</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡例増加[削瘦、反応/活動不良、体温低下、立毛、皮膚退色、閉眼、背彎/虚脱姿勢、呼吸困難]及び心病変(心筋空胞化)]</li> <li>・体重増加抑制(投与 1 週)</li> <li>・子宮(及び頸管)絶対重量減少</li> <li>・心筋細胞微細脂肪沈着及び微細空胞化</li> <li>・小葉周辺性/中心性肝細胞脂肪沈着</li> <li>・腎皮質尿細管上皮微細空胞化及び脂肪沈着</li> </ul>
500 ppm 以上	500 ppm 以下 毒性所見なし	・肝絶対及び比重量増加
60 ppm		毒性所見なし

[ ]内は死亡例で認められた所見

表 33 雄マウスの肝細胞腺腫及び腺癌の発生頻度

投与群 (ppm)	0	60	500	4,000/2,000
検査動物数	50	50	50	50
肝細胞腺腫	6	8	12	17↑
肝細胞腺癌	1	1	1	1

↑ : Fisher の直接確率法、 $p < 0.01$

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 32 匹）を用いた混餌（原体：0、80、250 及び 800 ppm：平均検体摂取量は表 34 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 34 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		80 ppm	250 ppm	800 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	5.8	18.0	57.4
		雌	6.5	19.9	66.2
	F <sub>1</sub> 世代	雄	7.4	23.0	75.2
		雌	7.8	24.1	78.2

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

親動物においては、800 ppm 投与群の P 雄で甲状腺比重量増加、P 雌で肝及び甲状腺絶対及び比重量が増加し、検体投与に関連した変化と考えられた

が、この変化に対応する肉眼的病理検査における変化は認められず、F<sub>1</sub>世代においても明らかな影響は認められなかった。親動物ではその他の検査項目に検体投与の影響は認められなかった。

児動物においては、F<sub>1</sub>雄で生後14～21日の体重増加量が80及び250 ppm投与群においても有意に低かったが、80 ppm投与群では用量相関性が認められなかった。また、80及び250 ppm投与群とも生後1～21日の体重増加量に有意差はなく、F<sub>1</sub>では雌には認められず、F<sub>2</sub>では雌雄ともに認められなかったことから、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、親動物では800 ppm投与群の雌雄で甲状腺比重量増加等が、児動物では同投与群の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250 ppm (P雄: 18.0 mg/kg 体重/日、P雌: 19.9 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>雄: 23.0 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>雌: 24.1 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2)

表 35 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 <sub>1</sub>		親: F <sub>1</sub> 、児: F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	800 ppm	・甲状腺比重量増加	・肝及び甲状腺絶対及び比重量増加	毒性所見なし	毒性所見なし
	250 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし		
児動物	800 ppm	・体重増加抑制 ・肝比重量増加	・体重増加抑制 ・肝比重量増加	・体重増加抑制	・体重増加抑制 ・肝比重量増加
	250 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

## (2) 発生毒性試験(ラット)

SDラット(一群雌22匹)の妊娠6～19日に強制経口(原体: 0、100、300及び1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.01% Tween80を含む5%アラビアゴム水溶液)投与による発生毒性試験が実施された。

母動物においては、1,000 mg/kg 体重/日投与群で被毛汚れの発生頻度が増加(妊娠6日以降)した。300 mg/kg 体重/日以上投与群で流涎の発生頻度の増加(1,000 mg/kg 体重/日投与群: 妊娠6日以降、300 mg/kg 体重/日投与群: 妊娠11日以降)並びに肝絶対及び比重量増加が認められた。

胎児では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で100 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2)

### (3) 発生毒性試験（ウサギ）①

NZW ウサギ（一群雌 26 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（原体：0、10、60 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒：0.01%Tween80 を含む 5%アラビアゴム水溶液）投与による発生毒性試験が実施された。

母動物において、300 mg/kg 体重/日投与群では、7 例が流産（妊娠 18 日以降）し、このうち 4 例に初期及び後期の胎児吸収が認められた。

60 mg/kg 体重/日投与群では、1 例に全胎児の吸収が認められた。また、60 mg/kg 体重/日以上投与群において軟便（300 mg/kg 体重/日投与群：妊娠 6 日以降、60 mg/kg 体重/日投与群：妊娠 7 日以降）、少量便（300 及び 60 mg/kg 体重/日投与群：妊娠 7 日以降）及び腹部脱毛（300 mg/kg 体重/日投与群：妊娠 9 日以降、60 mg/kg 体重/日投与群：妊娠 7 日以降）が認められた。

10 mg/kg 体重/日以上投与群において、体重増加抑制（妊娠 6～18 日、6～29 日の増加量）及び摂餌量減少（300 mg/kg 体重/日投与群：妊娠 6 日以降、60 mg/kg 体重/日投与群：妊娠 7 日以降、10 mg/kg 体重/日投与群：妊娠 13 日以降）が認められ、妊娠子宮重量で補正した体重増加量が対照群に比して有意に減少した。その他の検査項目については、検体投与の影響は認められなかった。

胎児では、60 mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び 300 mg/kg 体重/日投与群の雄で低体重が認められた。300 mg/kg 体重/日投与群では外表異常、内臓異常、骨格異常及び骨化遅延の発生頻度が増加し、異常胎児数の合計が増加（対照群 1.1%に対して 4.7%）した。60 mg/kg 体重/日投与群においても骨端/中手骨/指節骨の不完全化骨が増加した。300 及び 60 mg/kg 体重/日投与群で認められた異常所見は、胎児の低体重とともに認められることから、胎児の発育遅延が示唆され、母動物においても摂餌量及び体重増加量減少が認められることから、母動物への毒性による二次的な影響の可能性も考えられた。

本試験における無毒性量は、母動物で 10 mg/kg 体重/日未満、胎児で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

### (4) 発生毒性試験（ウサギ）②

NZW ウサギ（一群雌 24 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（原体：0、5 及び 10 mg/kg 体重/日、溶媒：0.01%Tween80 を含む 5%アラビアゴム水溶液）投与による発生毒性試験が実施された。

母動物及び胎児において、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で本試験の最高用量 10 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。なお、発生毒性試験①[12. (3)]においては、10 mg/kg 体重/日投与群においても、母動物に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたが、本試験においては影響が認められず、再現性が確認できなかった。（参照 2）

### 1 3. 遺伝毒性試験

シフルフェナミド（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ラットを用いた不定期 DNA 合成（UDS）試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 36 に示されているとおり、全ての試験において陰性であり、シフルフェナミドに遺伝毒性はないと考えられた。（参照 2）

表 36 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 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	①5～5,000 µg/プレート(+/-S9) <sup>1)</sup> ②15～5,000 µg/プレート(+/-S9) <sup>1)</sup>	陰性
	遺伝子突然変異試験 マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	12.5～200 µg/mL(+/-S9)	陰性
	染色体異常試験 ヒトリンパ球	①3 時間処理、18 時間培養： 250～1,000 µg/mL(+/-S9) ②21 時間処理： 31.3～125 µg/mL(-S9) 3 時間処理、18 時間培養 250～1,000 µg/mL(+S9)	陰性
in vitro / in vivo	UDS 試験 SD ラット(肝細胞) (一群雄 4 匹)	600、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与 2 及び 14 時間後に採取)	陰性
in vivo	小核試験 ICR マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与 24 及び 48 時間後に採取)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

<sup>1)</sup> 代謝活性化系非存在下及び存在下で、試験 1 回目は 1,500 µg/プレート以上、試験 2 回目は 5,000 µg/プレートで生育阻害及び検体の析出が認められた。

主として動物、植物及び土壌由来代謝物 B、C、F 及び G 並びに原体混在物の細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。結果は表 37 に示されている。

原体混在物 I の細菌を用いた復帰変異試験では、代謝活性化系存在下 TA1537 株においてのみ陽性が認められたが、弱いものであった。他の菌株及びマウスを用いた小核試験では陰性であった。その他の代謝物及び原体混在物においては全て陰性であった。（参照 2）

表 37 遺伝毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被検物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 B	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> pKM101 株)	50～5,000 µg/プレート (+/-S9) <sup>1)</sup>	陰性
代謝物 C			①5～5,000 µg/プレート (+/-S9) <sup>2)</sup> ②15～5,000 µg/プレート (+/-S9) <sup>2)</sup>	陰性
代謝物 F			①5～5,000 µg/プレート (+/-S9) ②50～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 G			10～5,000 µg/プレート (-S9) <sup>3)</sup> 39～5,000 µg/プレート (+S9) <sup>3)</sup>	陰性
原体混在物 I	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陽性 (TA1537 株、+S9)
	小核試験		ICR マウス(赤血球) (一群雄 5 匹)	250、500、1,000 mg/kg 体重 (単回経口投与 48 及び 72 時間後に採取)
原体混在物 II	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	10～1,250 µg/プレート (-S9) <sup>4)</sup> 20～313 µg/プレート (+S9)	陰性
原体混在物 III			20～1,250 µg/プレート (-S9) <sup>5)</sup> 78～1,250 µg/プレート (+S9)	陰性
原体混在物 IV			10～1,250 µg/プレート (-S9) <sup>3)</sup> 39～1,250 µg/プレート (+S9) <sup>3)</sup>	陰性
原体混在物 V			10～1,250 µg/プレート (-S9) <sup>3)</sup> 39～1,250 µg/プレート (+S9) <sup>3)</sup>	陰性
原体混在物 VI			10～1,250 µg/プレート (-S9) <sup>3)</sup> 39～5,000 µg/プレート (+S9) <sup>3)</sup>	陰性
原体混在物 VII			10～313 µg/プレート (-S9) <sup>6)</sup> 78～1,250 µg/プレート (+S9)	陰性
原体混在物 VIII			10～5,000 µg プレート (-S9) <sup>7)</sup> 156～5,000 µg/プレート (+S9) <sup>7)</sup>	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1) 代謝活性化系非存在下及び存在下で、5,000 µg/プレートで検体の析出が認められた。

2) 代謝活性化系非存在下及び存在下で、菌株によって 1,500 µg/プレート上で菌の生育阻害が認められた。

3) 代謝活性化系非存在下及び存在下で、菌株によって 156 µg プレート以上で菌の生育阻害が認められた。

4) 代謝活性化系非存在下で、菌株によって 313 µg/プレート以上で菌の生育阻害が認められた。

5) 代謝活性化系非存在下で、菌株によって 625 µg/プレート以上で菌の生育阻害が認められた。

6) 代謝活性化系非存在下で、菌株によって 156 µg プレート以上で菌の生育阻害が認められた。

7) 代謝活性化系非存在下及び存在下で、菌株によって 313 µg/プレート以上で菌の生育阻害が認められた。

## 14. その他の試験

### (1) 脳空胞化に関する検討（イヌ）

イヌを用いた90日間亜急性毒性試験[10.(3)]において、脳に空胞変性（ミエリン水腫）が認められた。

この変化について、代表的なGABAトランスアミナーゼ（GABA-T）阻害剤（ビガバトリン）、ATPase阻害（脱共役）剤（ヘキサクロロフェン）及びモノアミンオキシダーゼ（MAO）阻害剤（イソニアジド）による病変と比較検討した。その結果、GABA-T阻害剤であるビガバトリンと多くの類似性が認められた。

ビガバトリンではミエリン水腫に明瞭な回復性があり、イヌの3及び6か月間投与で認められた水腫は、1年間の慢性投与でも病変に質的变化はなく、脱髄には至らないと報告されている。シフルフェナミド高用量（1,500 ppm）投与のみに認められた水腫は、形態的にビガバトリンの水腫と同様であった。したがって、シフルフェナミドの長期投与により脱髄が生じる可能性は低いものと考えられた。また、電子顕微鏡学的観察により、神経細胞や軸索への障害が認められないことから、神経機能に影響がなく、症状が認められなかったものと考えられた。（参照2）

### ① 13週間亜急性毒性試験及び13週間回復性試験（イヌ）

ビーグル犬（雌、対照群4匹、150 ppm投与群3匹、1,500 ppm投与群6匹）を用いた混餌（原体：0、150及び1,500 ppm：平均検体摂取量は表38を参照）投与による13週間亜急性毒性試験が実施された。また、対照群2匹及び1,500 ppm投与群3匹は13週間投与後13週間の回復群に割り当てられた。

表38 13週間亜急性毒性試験及び13週間回復試験（イヌ）の  
平均検体摂取量

投与群	150 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	6.3	65.1

一般状態、死亡率、体重、摂餌量、神経学的検査（脳神経反応、体節脊髄反射、姿勢反応及び一般観察）及び心電図検査に検体投与の影響は認められなかった。

脳の組織について実施した病理組織学的検査において、1,500 ppm投与群では3匹中2匹の脳及び視床に空胞化が認められた。同じ病変が13週間の回復群の3匹中3匹に認められたが、病変の程度はより軽度であった。脳病変の認められた動物について実施した電子顕微鏡検査では、病変のほとん



どがミエリン膜の薄化を伴うミエリン水腫又はミエリン膜上の無数の小さな水腫であることが確認された。

以上の結果から、イヌの脳に認められた変化は神経症状を発生するものではなく、13週間の回復期間後に回復傾向を示すと考えられた。（参照 2）

## ② 13 週間亜急性毒性試験及び 26 週間回復性試験（イヌ）

ビーグル犬（雌、対照群 4 匹、150 ppm 投与群 3 匹、1,500 ppm 投与群 6 匹）を用いた混餌（原体：0、150 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 39 を参照）投与による 13 週間亜急性毒性試験が実施された。13 週間投与群の動物は [14. (1)①] の試験と共通の動物を使用した。また、対照群 2 匹及び 1,500 ppm 投与群 3 匹は 13 週間投与後 26 週間の回復群に割り当てられた。

表 39 13 週間亜急性毒性試験及び  
26 週間回復試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群	150 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	6.3	64.5

一般状態、死亡率、体重、摂餌量、神経学的検査（脳神経反応、体節脊髄反射、姿勢反応及び一般観察）及び心電図検査に検体投与の影響は認められなかった。

脳の組織について実施した病理組織学的検査において、1,500 ppm 投与群では 3 匹中 2 匹の脳及び視床に空胞化が認められた。しかし、26 週間回復期間後の動物の脳及び視床に病変は認められなかった。

以上の結果から、イヌの脳に認められた変化は神経症状を発生するものではなく、26 週間の回復期間後に回復することが示唆された。（参照 2）

## ③ イヌ GABA-T に対する影響

イヌの脳 GABA-T に対するシフルフェナミドの影響を *in vitro* で検討した。

イヌの脳（間脳：乳頭体のレベルで厚さ 1 cm の横断切片）からミトコンドリア分画を採取し、超音波処理、透析等の操作を経てイヌ GABA-T 酵素液とした。この酵素液、コハク酸セミアルデヒド脱水素酵素、 $\alpha$ -ケトグルタル酸、NADP<sup>+</sup>、50 mmol/L トリス緩衝液及び GABA に、被験物質（シフルフェナミド：0.1 及び 0.3 mmol/L）、対照物質（アミノオキシ酢酸）又は溶媒を添加して 37°C で 1 分間反応させ、生成した NADPH をモニターすることによって、阻害率を算出した。

その結果、シフルフェナミド 0.3 mmol/L においても GABA-T に対する影

響は認められなかった。(参照 2)

#### ④ 肝臓ミトコンドリア機能に対する影響(脱共役作用)

ラットの肝臓ミトコンドリアを用いて、酸素電極法により酸素消費パターンを比較して、ミトコンドリア機能に対するシフルフェナミドの影響(脱共役作用)を *in vitro* で検討した。

ラットを放血と殺後、肝臓をホモジナイズし呼吸活性のあるミトコンドリアを採取した。このミトコンドリアと基質のコハク酸を入れた酸素電極反応容器内に、DMSO に溶解した被験物質(最終濃度:  $1.0 \times 10^{-5}$  及び  $1.0 \times 10^{-4}$  mol/L) 又は対照物質 2,4-ジニトロフェノール(最終濃度:  $1.0 \times 10^{-5}$  及び  $1.0 \times 10^{-4}$  mol/L) を添加し、オキシグラフを描画した。

その結果、シフルフェナミドを添加しても、オキシグラフの傾きは対照の 85%であり、脱共役作用は認められなかった。(参照 2)

#### ⑤ イヌ脳の MAO に対する影響

イヌの脳の MAO を測定することにより、MAO に対するシフルフェナミドの影響を *in vitro* で検討した。

イヌの脳(間脳: 乳頭体のレベルで厚さ 1 cm の横断切片)からミトコンドリア分画を採取し、酵素液及び基質のキヌラミンに被験物質(シフルフェナミド: 0.01、0.1、1 mmol/L)、対照物質(リン酸イプロニアジド)又は DMSO を添加して、37°C、30 分でインキュベートした。その後、2 mol/L 水酸化ナトリウムを加え、生成した 4-ヒドロキシキノリンを測定した。

その結果、シフルフェナミド 1 mmol/L においても MAO に対する阻害は認められなかった。(参照 2)

### (2) マウスの肝細胞腫瘍発生機序に関する検討

マウスを用いた 18 か月間発がん性試験[11.(3)]において、雄の高用量群で肝細胞腺腫が増加した。この発生増加についてその機序を検討するために種々の試験が実施された(試験概要は表 40 参照)。

一連の遺伝毒性試験[13.]の結果が陰性であることから、シフルフェナミドにイニシエーション作用はないと判断された。

発がんメカニズムを検討するため、肝薬物酵素誘導試験及び細胞増殖活性の検討試験を実施した。その結果、高用量投与により、肝臓の酵素誘導及び肝細胞の増殖活性が認められた。したがって、マウスで認められた肝細胞腺腫の増加は、シフルフェナミドによるプロモーション作用によるものと考えられた。腫瘍発生増加が雄のみで、雌には認められなかったのは、試験に用いた系統のマウスの肝腫瘍の自然発生率が雄で高く、雌で低いため、プロモーション作用が同等に働いても結果的に雄のみに肝腫瘍が増加したと考え

られた。

なお、ラットを用いた中期肝発がん性試験が実施され、シフルフェナミドはラットの肝細胞に対してもプロモーション作用を示す結果が得られたが、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験[11.(2)]においても肝腫瘍が発生しなかったことから、その作用は弱いと考えられた。(参照2)

表 40 マウスの肝細胞腫瘍発生に関する検討試験概要

試験の種類 (試験期間)	動物種	動物数 /群	投与量 (投与経路)	無作用量	結果概要
肝薬物酵素誘導 試験 (2週間)	ICR マウス	雄 5	0、60、2,000 ppm (混餌)	60 ppm (9.1 mg/kg 体重/ 日)	P450 量の有意な増加
肝細胞増殖及び 薬物酵素誘導試 験 (3週間)	ICR マウス	雌雄 各 5	0、60、2,000、 4,000 ppm (混餌)	60 ppm (雄：10.0 mg/kg 体重/日、 雌：13.5 mg/kg 体重/日)	2,000 ppm 以上投与群の雄 で肝絶対重量増加。 4,000 ppm 投与群の雌雄で 肝比重量増加、小葉中心性肝 細胞肥大、PCNA 標識率増 加。 2,000 ppm 以上投与群の雌 雄で P450 量増加。
【参考】 中期肝発がん 性試験 (2 か月間)	Fischer ラット	雄 10～ 15	0、100、5,000 ppm (混餌)	100 ppm	5,000 ppm 投与群で肝絶対 及び比重量増加。GST-P 陽 性細胞巢(数)の増加。発がん プロモーション作用を有す る。

### (3) ラットの甲状腺腫瘍発生及び精巣間細胞過形成に関する検討

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、甲状腺のろ胞上皮細胞肥大及び腫瘍の発生頻度が増加した。また、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験[10.(1)]において、精巣間細胞過形成が認められた。これらの発生機序を解明するために、以下の試験を実施した(試験概要は表41参照)。

甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生機序に関して：一連の遺伝毒性試験が陰性であることから、シフルフェナミドにイニシエーション作用はないと判断された。シフルフェナミド投与により肝臓のUDPGT活性の増加と、それに伴う甲状腺ホルモン代謝及び排泄の亢進(T<sub>3</sub>及びT<sub>4</sub>の減少)並びにネガティブフィードバックによると考えられるTSHの上昇及びろ胞上皮細胞肥大といった一連の変化が認められた。また、シフルフェナミドはブタ甲状腺ペルオキシダーゼ活性に対する阻害を示さず、ラットにおいても甲状腺ホルモンの合成を阻害する可能性が低いこと及びラットの甲状腺に対するDNA損傷性も

陰性であったことから、ラットで認められた甲状腺腺腫の発生は、検体の高用量投与における肝薬物代謝酵素誘導による二次的変化と判断された。

精巣間細胞過形成に関して：5,000 及び 10,800 ppm 投与群では、肝細胞肥大を伴ってステロイドホルモンの代謝に関与するヒドロキシステロイドスルフォトランスフェラーゼ (HST) の活性増加が認められた。10,800 ppm 投与群では血中黄体形成ホルモン (LH) 濃度が増加し、精巣間細胞の肥大が認められた。血中テストステロン及び精巣中の P450 量に変化は認められなかった。これらのことから、血中 LH 濃度増加及び精巣間細胞肥大は投与により誘導された肝臓の薬物代謝酵素によるテストステロンの代謝及び排泄亢進に対するネガティブフィードバックの結果と考えられた。ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2)]で精巣に組織学的変化は認められなかったことから、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験[10. (1)]において認められた精巣間細胞過形成は、高用量投与条件下における肝薬物代謝酵素誘導による二次的変化と判断された。(参照 2)

表 41 ラットの甲状腺腫瘍発生及び精巣間細胞過形成に関する検討試験概要

試験の種類 (試験期間)	動物種/ 対象	動物数/ 群	投与量 (投与経路)又は処 理濃度	無作用量	結果概要
雄ラットの甲状腺 及び生殖腺に及ぼ す影響試験 (3 か月間)	SD ラット	雄 試験群:5 予備群:5	0、100、5,000、 10,800 ppm (混餌)	100 ppm	5,000 ppm 以上投与群で T <sub>3</sub> 、T <sub>4</sub> の減少、TSH 及び HST 増加、肝細胞肥大、甲 状腺ろ胞細胞肥大。 10,800 ppm 投与群で LH 及び UDPGT 増加、精巣間 細胞肥大。
ブタ甲状腺ペルオ キシダーゼ活性に 及ぼす影響試験	ブタ 甲状腺 ミクロ ソーム	—	0、10 <sup>-5</sup> 、5×10 <sup>-5</sup> 、 10 <sup>-4</sup> 、5×10 <sup>-4</sup> 、10 <sup>-3</sup> mol/L ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-3</sup> mol/L	ブタ甲状腺ペルオキシダー ゼを阻害しない。
コメットアッセイ (DNA 損傷性の検討 試験)	SD ラット 甲状腺	雄 3	0、2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口)	2,000 mg/kg 体 重	陰性

—：該当なし

#### (4) イヌ血清 ALP の由来と活性測定

シフルフェナミドを投与されたイヌ (90 日間亜急性毒性試験[10. (3)]及び 1 年間慢性毒性試験[11. (1)])において血清 ALP 増加が認められたため、ALP の由来について検討が行われた。

ビーグル犬 (一群雄 3 匹) に 14 日間混餌 [原体: 0 及び 4,000 ppm (112.3 mg/kg 体重/日)] 投与し、体重及び摂餌量測定、血清総 ALP 活性測定並び

に血清 ALP アイソザイム分析が行われた。

体重及び摂餌量に有意な変化は認められなかった。

血清総 ALP 活性値に検体投与の影響は認められなかったが、投与群の総増加量では対照群に比して有意な増加が認められた。

血清 ALP アイソザイム分析の結果、シフルフェナミド投与群の肝由来 ALP（非副腎皮質ホルモン誘導型）活性値に有意な増加が認められた。骨由来 ALP や肝由来 ALP（副腎皮質ホルモン誘導型）活性値に有意な変化は認められず、骨及び肝以外に由来する ALP は検出されなかった。

本試験において、シフルフェナミドを投与されたイヌで増加した血清 ALP は、肝由来の非副腎皮質ホルモン誘導型 ALP の増加によることが示唆された。

また、この ALP の増加は、特にイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験で明瞭に認められたように、肝臓の脂肪沈着と関連があると考えられた。（参照 2）

#### （5）カルニチン依存性パルミトイル基転移酵素に対する影響

ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] 及びマウスの発がん性試験 [11. (3)] における心筋病変の発生機序解明の一環として、カルニチン依存性パルミトイル基転移酵素（CPT）への影響の有無が *in vitro* で検討された。

雄ラット及び雄マウスの心臓からミトコンドリア分画を採取し、酵素液とした。

本試験において、シフルフェナミドは 1 mmol/L の濃度でラット及びマウスの CPT を約 50% 阻害した。

CPT は長鎖脂肪酸をミトコンドリアに運搬する酵素であり、この酵素の阻害は心筋における代謝全般（脂肪酸酸化、クエン酸回路、呼吸鎖等）に抑制的な影響を及ぼすと考えられている。また、CPT 阻害を介した脂肪酸酸化阻害によって心筋の脂肪沈着が起こることが報告されていることから、本剤投与において認められた心筋脂肪沈着及び空胞は、CPT 阻害による長鎖脂肪酸利用低下に関連した変化と考えられた。（参照 2）

#### （6）エストロゲン様作用に関する検討

シフルフェナミドのエストロゲン様作用に関して検討するために、以下の試験が実施された。

試験概要は表 42 に示されている。

その結果、いずれの試験においても、シフルフェナミドにエストロゲン様作用は認められなかった。（参照 2）

表 42 シフルフェナミドのエストロジェン様作用に関する検討試験概要

試験の種類	試験系/動物種	動物数/群	投与量 (投与経路)又は 処理濃度	結果概要
エストロジェン様作用性試験	ヒト乳癌由来細胞(MCF-7)	—	1 ng/mL～ 10 µg/mL ( <i>in vitro</i> )	エストロジェン様作用なし (細胞増殖なし)
卵巣摘出ラットに対する影響 (4日間)	ラット	雌 10	0、10、100、 1,000 mg/kg 体重 (経口、4日間)	エストロジェン様作用なし (子宮重量に影響なし)
遺伝子組換え酵母を用いた試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> hER*	—	50 µg/L～ 100 mg/L ( <i>in vitro</i> )	エストロジェン様作用なし

\*：ヒトのエストロジェン受容体遺伝子を導入した組換え酵母

—：該当なし

### (7) ラットの尿量減少の作用機序に関する検討

ラットの一般薬理試験において、シフルフェナミド投与により、150 mg/kg 体重以上の用量で尿量減少が認められたことから、その作用機序を検討する目的で以下の試験が実施された。その結果、シフルフェナミド投与により腎臓のシクロオキシゲナーゼ (COX) I 及び COX II が阻害され、プロスタグランジンの産生が低下したことで、腎血流量が減少したために生じたと考えられた。(参照 2)

#### ① ラット腎血流量に対する影響試験

麻酔下で腎動脈に電磁血流計プローブをセットした SD ラット (一群雄 3 匹) の十二指腸内にシフルフェナミド (原体：0、50、150 及び 1,000 mg/kg 体重) を針付シリンジで投与し、腎血流量及び尿量を測定した。

150 及び 1,000 mg/kg 体重投与群において、用量相関性をもって腎血流量が減少した。血流量の減少は投与 70 分後まで続き、測定終了の投与 4 時間後まではほぼ横ばいで推移した。尿量は投与 1～2 時間後で減少し、その後は回復した。投与 120 分以降において腎血流量の回復が認められないにもかかわらず尿量が回復したことについては、投与後腎の血流量が減少し、これにより一旦尿量が減少するが、この後血行性のフィードバックにより抗利尿ホルモンが減少し、そのために尿細管の再吸収が抑制されて尿量が回復するものと推察された。

以上のことから、シフルフェナミド投与による尿量減少は腎血流量減少により生じ、その無影響量は 50 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 2)

#### ② COX 活性に対する影響

シフルフェナミド (原体：0、0.2、2 及び 20 µmol/L) を COX I 又は COX

II に添加することにより、COX I 又は COX II 活性に対する影響が *in vitro* で検討された。

その結果、シフルフェナミドは 20  $\mu\text{mol/L}$  の濃度で COX I 及び COX II に対して約 39%~47%の阻害作用を示した。

20  $\mu\text{mol/L}$  の濃度は動物代謝試験において 200 mg/kg 体重を経口投与した時の 1~2 時間後の血漿中濃度とほぼ同等である。したがって、150 mg/kg 体重単回投与による腎血流量減少は、吸収されたシフルフェナミドが腎臓に移行し、投与 1~2 時間後に 20  $\mu\text{mol/L}$  前後の血中濃度に達した段階で COX I 及び II を抑制することにより引き起こされたものと考えられた。(参照 2)

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「シフルフェナミド」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（ホップ）、急性神経毒性試験（ラット）の成績等が新たに提出された。

<sup>14</sup>C で標識したシフルフェナミドのラットを用いた動物体内運命試験において、吸収率は低用量投与群で少なくとも 70.4%、高用量投与群で少なくとも 40.6%と算出された。投与放射能は、投与後 72 時間までに主に胆汁を介して糞中に排泄された。主要組織中の残留放射能濃度は、肝臓、腎臓、膵臓、脂肪及び卵巣で高値を示したが、いずれの組織においても放射能は経時的に減少し、組織残留性は低いと考えられた。尿中の主な成分は代謝物 D 及び S、糞中の主な成分は代謝物 L 及び未変化のシフルフェナミドであった。

<sup>14</sup>C で標識したシフルフェナミドの植物体内運命試験の結果、きゅうり、りんご及び小麦において、同定可能な主要成分は未変化のシフルフェナミドであり、そのほかに代謝物 B、H、K、P 等が検出されたが、可食部で 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。散布後収穫期の小麦の穀粒における残留放射能は 0.005 mg/kg であった。

小麦、大麦、野菜及び果物を用いて、シフルフェナミドを分析対象化合物とした作物残留試験が国内及び海外で実施された。国内におけるシフルフェナミドの最大残留値は、可食部ではおうとう（果実）の 1.85 mg/kg であった。海外におけるシフルフェナミドの最大残留値は、ホップの 2.25 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、シフルフェナミド投与による影響は、主に肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）、腎臓（尿細管空胞形成等）、心臓（心筋炎等）、甲状腺（ろ胞細胞肥大等：ラット）、精巣（間細胞過形成等）及び脳（大脳空胞化等：イヌ）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、雄ラットで甲状腺ろ胞細胞腺腫、雄マウスで肝細胞腺腫の増加が認められたが、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。

ウサギを用いた発生毒性試験の胎児において、外表異常、内臓異常及び骨格異常の発生頻度が増加した。ラットを用いた発生毒性試験では催奇形性は認められなかった。

植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物は認められなかったことから、農産物中の暴露評価対象物質をシフルフェナミド（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量は表 43 に示されている。

ウサギを用いた発生毒性試験①において無毒性量が得られなかったが、①の最小毒性量（10 mg/kg 体重/日）を最高用量として実施された発生毒性試験②においては、10 mg/kg 体重/日投与群においても検体投与の影響は認められず、



無毒性量が得られている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち低値が、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の4.14 mg/kg 体重/日及びラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の4.4 mg/kg 体重/日であったことから、これらを根拠として、最小値である4.14 mg/kg 体重/日を安全係数100で除した0.041 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、シフルフェナミドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.041 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）①	慢性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	1年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	4.14 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）②	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）	4.4 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	設定の必要なし

<参考>

<EPA、2018年>

cRfD	0.044 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）	4.4 mg/kg 体重/日
（不確実係数）	100

aRfD 設定の必要なし

< EFSA、2009年 >

ADI 0.04 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) 4.4 mg/kg 体重/日  
(安全係数) 100

ARfD 0.05 mg/kg 体重  
(ARfD 設定根拠資料) 発生毒性試験  
(動物種) ウサギ  
(期間) 妊娠 6~28日  
(投与方法) 強制経口  
(無毒性量) 5 mg/kg 体重/日  
(安全係数) 100

< APVMA、2012年 >

ADI 0.04 mg/kg 体重/日  
(ADI 設定根拠資料) 慢性毒性試験  
(動物種) イヌ  
(期間) 1年間  
(投与方法) 混餌  
(無毒性量) 4.14 mg/kg 体重/日  
(安全係数) 100

ARfD 0.1 mg/kg 体重  
(ARfD 設定根拠資料) 発生毒性試験  
(動物種) ウサギ  
(期間) 妊娠 6~28日  
(投与方法) 強制経口  
(無毒性量) 10 mg/kg 体重/日  
(安全係数) 100

(参照 13~16)

表 43 各試験における無毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>	
			食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、50、300、1,800、10,800 ppm	雄：20.1 雌：24.7	雄：20.1 雌：24.7
		雄：0、3.3、20.1、117、673 雌：0、4.1、24.7、144、783	雌雄：甲状腺絶対及び比重量 増加、小葉中心性肝細胞肥大 等	雌雄：甲状腺絶対及び比重量 増加、小葉中心性肝細胞肥大 等
	90日間 亜急性神経 毒性試験	0、200、1,000、5,000 ppm	雄：88 雌：98	雄：88 雌：98
		雄：0、18、88、453 雌：0、21、98、572	雄：体重増加抑制 雌：体重増加抑制及び食餌効 率減少  (亜急性神経毒性は認められ ない)	雄：体重増加抑制 雌：体重増加抑制及び食餌効 率減少  (神経毒性は認められない)
2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、100、500、 2,000(雌)/5,000(雄) ppm	雄：4.4 雌：5.5	雄：4.4 雌：5.5	
	雄：0、4.4、22、229 雌：0、5.5、28、115	雄：腎皮質尿細管色素沈着及 び硝子滴等 雌：甲状腺/上皮小体の比重量 増加、小葉中心性肝細胞肥 大等  (雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫の 増加)	雄：腎皮質尿細管色素沈着及 び硝子滴等 雌：甲状腺/上皮小体の比重量 増加、小葉中心性肝細胞肥 大等  (雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫の 増加)	
2世代 繁殖試験	0、80、250、800 ppm	親動物及び児動物 P雄：18.0 P雌：19.9 F <sub>1</sub> 雄：23.0 F <sub>1</sub> 雌：24.1	親動物及び児動物 P雄：18.0 P雌：19.9 F <sub>1</sub> 雄：23.0 F <sub>1</sub> 雌：24.1	
		親動物：甲状腺比重量増加等 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)	親動物：甲状腺比重量増加等 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)	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>	
			食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)
	発生毒性試験	0、100、300、1,000	母動物：100 胎児：1,000  母動物：流涎並びに肝絶対及び比重量増加 胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められない)	母動物：100 胎児：1,000  母動物：流涎並びに肝絶対及び比重量増加 胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、400、1,600、7,000 ppm ----- 雄：0、14.0、50.7、218、808 雌：0、17.6、70.8、295、940	雄：50.7 雌：70.8  雌雄：肝絶対及び比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大	雄：50.7 雌：70.8  雌雄：肝絶対及び比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等
		0、60、500、4,000/2,000 ppm ----- 雄：0、7.1、62.8、325 雌：0、9.0、75.5、404	雄：62.8 雌：9.0  雄：び慢性肝細胞脂肪沈着等 雌：肝絶対及び比重量増加  (雄で肝細胞腺腫の増加)	雄：62.8 雌：9.0  雄：び慢性肝細胞脂肪沈着等 雌：肝絶対及び比重量増加  (雄で肝細胞腺腫の増加)
ウサギ	発生毒性試験①	0、10、60、300	母動物：－ 胎児：10  母動物：体重増加抑制、摂餌量減少等 胎児：骨端/中手骨/指節骨の不完全化骨等	母動物：－ 胎児：10  母動物：摂餌量及び体重増加量減少 胎児：骨端/中手骨/指節骨の不完全化骨等
	発生毒性試験②	0、5、10	母動物：10 胎児：10  母動物及び胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められない)	母動物：10 胎児：10  毒性所見なし  (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、150、500、1,500 ppm ----- 雄：0、6.5、23.2、76.2 雌：0、7.5、24.4、70.5	雄：6.5 雌：7.5  雌雄：肝細胞空胞化及び肥大等	雄：6.5 雌：7.5  雌雄：肝細胞空胞化及び肥大等
		0、30、120、480 ppm ----- 雄：0、1.04、4.14、17.3 雌：0、1.08、4.41、17.3	雄：4.14 雌：4.41  雌雄：ALP 増加	雄：4.14 雌：4.41  雌雄：ALP 増加

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>	
			食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)
	ADI		NOAEL : 4.14 SF : 100 ADI : 0.041	NOAEL : 4.14 SF : 100 ADI : 0.041
	ADI 設定根拠		イヌ 1年間慢性毒性試験 ラット 2年間慢性毒性/発がん 性試験	イヌ 1年間慢性毒性試験 ラット 2年間慢性毒性/発がん 性試験

ADI : 許容一日摂取量 NOAEL : 無毒性量 SF : 安全係数

<sup>1)</sup> : 最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

— : 無毒性量は設定できなかった。

<別紙 1 : 代謝物/分解物等略称>

○代謝物/分解物

記号	略称	化学名
B	149-(E)-FB	(E)-N-[ $\alpha$ -(シクロプロピルメトキシイミノ)-2,3-ジフルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-フェニルアセタミド
C	149-F DFPAO	N <sup>2</sup> -シクロプロピルメトキシ-2,3-ジフルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンズアミジン
D	149-F1	2,3-ジフルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンズアミジン
E	149-F6	2,3-ジフルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
F	149-F11	(Z)-N-[ $\alpha$ -(シクロプロピルメトキシイミノ)-2,3-ジフルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル]マロナミックアシッド
G	149-F12 OXDL	3-[2,3-ジフルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール
H	149-F- $\alpha$ -OH-B	(Z)-N-[ $\alpha$ -(シクロプロピルメトキシイミノ)-2,3-ジフルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセタミド
I	149-F-2-OH-B	(Z)-N-[ $\alpha$ -(シクロプロピルメトキシイミノ)-2,3-ジフルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-(2-ヒドロキシフェニル)アセタミド
J	149-F-3-OH-B	(Z)-N-[ $\alpha$ -(シクロプロピルメトキシイミノ)-2,3-ジフルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-(3-ヒドロキシフェニル)アセタミド
K	149-F-4-OH-B	(Z)-N-[ $\alpha$ -(シクロプロピルメトキシイミノ)-2,3-ジフルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-(4-ヒドロキシフェニル)アセタミド
L	149-F-3-OH-4-OH-B	(Z)-N-[ $\alpha$ -(シクロプロピルメトキシイミノ)-2,3-ジフルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)アセタミド
M	149-F-3-OH-4-methoxy-B	(Z)-N-[ $\alpha$ -(シクロプロピルメトキシイミノ)-2,3-ジフルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)アセタミド
N	149-F-3-methoxy-4-OH-B	(Z)-N-[ $\alpha$ -(シクロプロピルメトキシイミノ)-2,3-ジフルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)アセタミド
O	149-F4B	(Z)-N-[2,3-ジフルオロ-6-トリフルオロメチル- $\alpha$ -(ヒドロキシイミノ)ベンジル]-2-フェニルアセタミド
P	149-F-4-OH-B-Glu	(Z)-N-[ $\alpha$ -(シクロプロピルメトキシイミノ)-2,3-ジフルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-(4- $\beta$ -グルコピラノシルフェニル)アセタミド
Q	149-F- $\alpha$ -OH-B-Glu	(Z)-N-[ $\alpha$ -(シクロプロピルメトキシイミノ)-2,3-ジフルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-(2- $\beta$ -グルコピラノシル)フェニルアセタミド
R	149-F4B-Glu	(Z)-N-[2,3-ジフルオロ-6-トリフルオロメチル- $\alpha$ -( $\beta$ -グルコピラノシルイミノ)ベンジル]-2-フェニルアセタミド
S	CPCA-Gly	2-(シクロプロピルカルボニルアミノ)酢酸
B7	—	未同定代謝物
B8	—	未同定代謝物
BE4	—	未同定代謝物
L6	—	未同定代謝物
L8	—	未同定代謝物

P5	—	未同定代謝物
P6	—	未同定代謝物
P7	—	未同定代謝物

—：参照資料に記載がなかった。

○原体混在物

記号	略称	化学名
I	PAA	—
II	149-2OME	—
III	149-3F	—
IV	AC-1	—
V	149-2OH	—
VI	DI-A-PA	—
VII	AC-4	—
VIII	149-O-B	—

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
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) )
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
APVMA	オーストラリア農薬・動物用医薬品局
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) )
ATPase	アデノシン三リン酸加水分解酵素
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
COX	シクロオキシゲナーゼ
CPT	カルニチン依存性パルミトイル基転移酵素
DMSO	ジメチルスルホキシド
DEN	ジエチルニトロソアミン
EFSA	欧州食品安全機関
EPA	米国環境保護庁
FOB	機能観察総合評価
GABA	γ-アミノ酪酸
GABA-T	γ-アミノ酪酸トランスアミナーゼ
Glu	グルコース (血糖)
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ペプチダーゼ (γ-GTP) )
GST-P	胎盤型グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HST	ヒドロキシステロイドスルホトランスフェラーゼ
Ht	ヘマトクリット値
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LH	黄体形成ホルモン
MAO	モノアミンオキシダーゼ
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量



略称	名称
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
NADP <sup>+</sup>	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（還元型）
Neu	好中球数
P450	チトクローム P450
PCNA	増殖性細胞核抗原
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>3</sub>	トリヨードサイロニン
T <sub>4</sub>	サイロキシシン
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセライド
T <sub>max</sub>	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
UDPGT	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ
WBC	白血球数

<別紙 3 : 作物残留試験 (国内) >

作物名 (分析部位) [栽培形態] 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)			
					シフルフェナミド			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
小麦 (玄麦) [露地] 1999年度	37.5 <sup>WP</sup>	1	2	13	0.021	0.020	0.017	0.016
			2	20	0.006	0.006	0.010	0.009
			2	8	0.055	0.054	0.049	0.047
		1	2	14	0.020	0.019	0.020	0.018
			2	21	0.031	0.030	0.028	0.028
			2	21	0.031	0.030	0.028	0.028
大麦 (脱穀種子) [露地] 1999年度	37.5 <sup>WP</sup>	1	2	7	0.152	0.151	0.185	0.178
			2	14	0.188	0.186	0.238	0.228
			2	21	0.132	0.126	0.118	0.116
		1	2	7	0.200	0.192	0.257	0.255
			2	14	0.184	0.182	0.258	0.258
			2	21	0.126	0.125	0.153	0.150
ピーマン (果実) [施設] 1999年度	50~ 62.5 <sup>WP</sup>	1	2	1	0.040	0.039	0.059	0.058
			2	7	0.026	0.026	0.023	0.022
			2	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		1	2	1	0.345	0.342	0.318	0.315
			2	7	0.243	0.239	0.152	0.148
			2	14	0.139	0.133	0.127	0.122
なす (果実) [施設] 1999年度	50 <sup>WP</sup>	1	2	1	0.052	0.051	0.044	0.042
			2	7	<0.005	<0.005	0.006	0.006
			2	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		1	2	1	0.067	0.066	0.065	0.062
			2	7	0.011	0.011	0.023	0.022
			2	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
きゅうり (果実) [施設] 1999年度	50~56 <sup>WP</sup>	1	2	1	0.061	0.060	0.052	0.051
			2	3	0.030	0.029	0.020	0.019
			2	7	0.017	0.016	0.017	0.016
		1	2	1	0.055	0.054	0.054	0.053
			2	3	0.042	0.040	0.037	0.037
			2	7	0.021	0.021	0.023	0.022
きゅうり (果実) [施設] 2002、2003年度	くん煙剤 (2.0%)  50g/400m <sup>3</sup> くん煙	1	2	1	0.020	0.019	0.020	0.020
			2	7	0.015	0.015	0.017	0.016
			2	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		1	2	1	0.015	0.014	0.016	0.015
			2	7	0.018	0.018	0.018	0.016
			2	14	0.010	0.010	0.009	0.008
すいか (果実) [施設]	50~ 62.5 <sup>WP</sup>	1	2	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

作物名 (分析部位) [栽培形態] 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)			
					シフルフェナミド			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
1999年度		1	2	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
メロン [果実(果皮を除去 したもの)] [施設] 1999年度	50~ 98.8 <sup>WP</sup>	1	2	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		1	2	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
メロン [果実(果皮を除去 したもの)] [施設] 2003年度	くん煙剤 (2.0%)  50g/400m <sup>3</sup> くん煙	1	2	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		1	2	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
もも (果肉) [露地・無袋] 1999年度	200 <sup>WP</sup>	1	2	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	28	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		1	2	7	<0.005	<0.005	0.007	0.006
			2	14	<0.005	<0.005	0.006	0.006
			2	27	<0.005	<0.005	0.005	0.005
もも (果皮) [露地・無袋] 1999年度	200 <sup>WP</sup>	1	2	7	2.79	2.78	2.47	2.40
			2	14	1.96	1.96	1.45	1.43
			2	28	1.41	1.35	0.847	0.815
		1	2	7	3.00	2.90	1.95	1.93
			2	14	1.92	1.91	0.752	0.740
			2	27	0.71	0.71	0.359	0.344
もも (果実全体) [露地・無袋] 1999年度	200 <sup>WP</sup>	1	2	7	/	0.31	/	0.336
			2	14	/	0.25	/	0.215
			2	28	/	0.19	/	0.163
		1	2	7	/	0.33	/	0.333
			2	14	/	0.22	/	0.146
			2	27	/	0.07	/	0.066
りんご (果実) [露地・無袋] 1998年度	200~ 300 <sup>WP</sup>	1	2	7	0.122	0.118	0.095	0.092
			2	14	0.118	0.118	0.155	0.150
			2	21	0.067	0.064	0.026	0.026
		1	2	7	0.044	0.042	0.062	0.062
			2	14	0.094	0.092	0.082	0.081
			2	21	0.279	0.272	0.174	0.172

作物名 (分析部位) [栽培形態] 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)						
					シフルフェナミド						
					公的分析機関		社内分析機関				
					最高値	平均値	最高値	平均値			
りんご (果実) [露地・無袋] 1999年度	225～ 300 <sup>WP</sup>	1	2	7	0.079	0.077	0.080	0.077			
			2	14	0.069	0.068	0.040	0.040			
			2	21	0.086	0.082	0.070	0.066			
			2	28	0.100	0.099	0.072	0.070			
			2	42	0.042	0.042	0.044	0.044			
		1	2	7	0.082	0.080	0.052	0.050			
			2	14	0.077	0.074	0.069	0.066			
			2	21	0.080	0.078	0.078	0.074			
			2	28	0.054	0.053	0.087	0.087			
			2	42	0.031	0.030	0.026	0.025			
かき (果実) [露地・無袋] 1999年度	200～ 225 <sup>WP</sup>	1	2	7	0.124	0.124	0.106	0.104			
			2	14	0.086	0.084	0.140	0.140			
			2	21	0.100	0.099	0.159	0.152			
			2	28	0.058	0.055	0.143	0.138			
			2	42	0.055	0.053	0.046	0.044			
		1	2	7	0.145	0.144	0.108	0.104			
			2	14	0.119	0.114	0.141	0.139			
			2	21	0.095	0.094	0.185	0.178			
			2	28	0.137	0.136	0.132	0.126			
			2	42	0.092	0.088	0.074	0.072			
いちご (果実) [施設] 1998、1999年度	200 <sup>WP</sup>	1	2	1	0.255	0.254	0.253	0.246			
			2	3	0.172	0.170	0.275	0.273			
			2	7	0.098	0.097	0.086	0.086			
		1	2	1	0.173	0.170	0.140	0.138			
			2	3	0.146	0.144	0.095	0.092			
			2	7	0.122	0.120	0.128	0.123			
いちご (果実) [施設] 2002年度	くん煙剤 (2.0%)  50g/400m <sup>3</sup> くん煙	1	2	1	0.011	0.010	0.013	0.013			
			2	7	<0.005	<0.005	0.006	0.006			
			2	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005			
		1	2	1	0.034	0.034	0.046	0.046			
			2	7	0.026	0.025	0.040	0.040			
			2	14	0.015	0.014	0.020	0.020			
おうとう (果実) [雨よけ・無袋] 1999年度	200～ 250 <sup>WP</sup>	1	2	1	0.436	0.427	0.648	0.636			
			2	3	0.456	0.450	0.583	0.575			
			2	7	0.335	0.334	0.529	0.517			
			2	14	0.279	0.266	0.313	0.306			
		1	2	1	1.03	0.984	1.85	1.80			
			2	3	0.752	0.740	0.673	0.667			
			2	7	0.854	0.822	1.07	1.04			
			2	14	0.631	0.615	0.993	0.955			
			すもも (果実) [露地・無袋]	200 <sup>WP</sup>	1	2	1	0.082	0.082	0.090	0.088
						2	3	0.043	0.043	0.029	0.028
2	7	<0.005				<0.005	<0.005	<0.005			
2	14	0.030				0.030	0.026	0.024			

作物名 (分析部位) [栽培形態] 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)			
					シフルフェナミド			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
1999 年度		1	2	1	0.050	0.050	0.059	0.056
			2	3	0.049	0.048	0.040	0.040
			2	7	0.033	0.033	0.042	0.041
			2	14	0.015	0.014	0.016	0.015
かぼちゃ [果実(つるを 除く)] [露地] 2003、2005 年度	62.5 又は 55 WP	1	2	1	0.041	0.040	0.098	0.096
			2	3	0.039	0.038	0.086	0.080
			2	7	0.053	0.052	0.077	0.073
			2	14	0.047	0.045	0.071	0.070
		1	2	1	0.035	0.034	0.024	0.024
			2	3	0.018	0.018	0.022	0.022
			2	7	0.014	0.014	0.020	0.020
			2	14	0.014	0.014	0.019	0.019
にがうり (果実) [施設] 2004 年度	50~ 62.5WP	1	2	1	0.078	0.078	0.079	0.078
			2	3	0.118	0.116	0.072	0.072
			2	7	0.068	0.067	0.066	0.064
		1	2	1	0.017	0.017	0.037	0.036
			2	3	0.015	0.014	0.017	0.017
			2	7	0.007	0.007	0.016	0.016
ミニトマト (果実) [施設] 2005 年度	67.5~ 75WP	1	2	1	0.16	0.16	0.15	0.14
			2	7	0.14	0.14	0.13	0.12
			2	14	0.14	0.14	0.11	0.11
		1	2	1	0.09	0.09	0.10	0.10
			2	7	0.07	0.07	0.07	0.06
			2	14	0.05	0.05	0.05	0.04
しろうり (果実) [施設] 2006 年度	37.5WP	1	2	1	/	/	0.005	0.005
			2	7	/	/	<0.005	<0.005
			2	14	/	/	<0.005	<0.005
		1	2	1	/	/	0.027	0.026
			2	7	/	/	0.024	0.022
			2	14	/	/	0.007	0.006
とうがん (果実) [露地又は施設] 2004 年度	31.8~ 75WP	1	2	1	/	/	0.058	0.058
			2	3	/	/	0.068	0.067
			2	7	/	/	0.057	0.054
		1	2	1	/	/	0.024	0.024
			2	3	/	/	0.022	0.022
			2	7	/	/	0.018	0.018

/ : 実施されず

・ WP : 水和剤(10%)

・ 全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値に<を付して記載した。

<別紙 4：作物残留試験（海外）>

作物名 (分析部位) [栽培形態] 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)	
					最高値	平均値
すいか (果実全体) [施設] 2006年度	15 <sup>EC</sup>	1	2	7 14	<0.04 <0.04	<0.04 <0.04
			3	7 14	<0.04 <0.04	<0.04 <0.04
			4	7	<0.04	<0.04
メロン (果実全体) [施設] 2008年度	15 <sup>WP</sup>	1	3	14 21 30	0.034 0.010 <0.005	0.032 0.009 <0.005
		1	4	14 21 30	0.052 0.017 <0.005	0.048 0.016 <0.005
ぶどう (果実全体) [施設] 2004年度	37.5 <sup>WP</sup>	1	4	14 21	0.14 0.09	0.14 0.09
もも (果実全体) [露地] 2008年度	37.5 <sup>WP</sup>	1	3	21 30	0.03 0.01	0.03 0.01
とうがらし (果実全体) [施設] 2007年度	70 <sup>WP</sup>	1	3	3 5 7	0.128 0.080 0.062	0.111 0.075 0.049
ホップ (乾燥球果) [露地] 2016年度	59.5 <sup>WP</sup>	1	2	6	1.67	—
		1	2	6	2.11	—
		1	2	6	2.25	—
		1	2	6	0.835	—

・WP：水和剤、EC：乳剤

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値に<を付して記載した。

—：参照した資料に記載なし

<別紙 5：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児（1～6歳） (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者(65歳以上) (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取(μg/ 人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
小麦	0.054	59.8	3.23	44.3	2.39	69	3.73	49.9	2.69
大麦	0.258	5.3	1.37	4.4	1.14	8.8	2.27	4.4	1.14
トマト	0.16	32.1	5.14	19	3.04	32	5.12	36.6	5.86
ピーマン	0.342	4.8	1.64	2.2	0.75	7.6	2.60	4.9	1.68
なす	0.066	12	0.79	2.1	0.14	10	0.66	17.1	1.13
きゅうり	0.06	20.7	1.24	9.6	0.58	14.2	0.85	25.6	1.54
かぼちゃ	0.096	9.3	0.89	3.7	0.36	7.9	0.76	13	1.25
その他の うり科野菜	0.116	2.7	0.31	1.2	0.14	0.6	0.07	3.4	0.39
りんご	0.272	24.2	6.58	30.9	8.40	18.8	5.11	32.4	8.81
もも	0.336	3.4	1.14	3.7	1.24	5.3	1.78	4.4	1.48
すもも	0.088	1.1	0.097	0.7	0.062	0.6	0.053	1.1	0.097
おうとう	1.80	0.4	0.72	0.7	1.26	0.1	0.18	0.3	0.54
いちご	0.273	5.4	1.47	7.8	2.13	5.2	1.42	5.9	1.61
かき	0.178	9.9	1.76	1.7	0.30	3.9	0.69	18.2	3.24
合計			26.4		21.9		25.3		31.5

- ・残留値は、申請されている使用時期・回数による各試験区の平均残留値のうち最大値を用いた。
- ・「ff」：平成17年～19年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照12）の結果に基づく食品摂取量量（g/人/日）
- ・「摂取量」：残留値及び食品摂取量から求めたシフルフェナミドの推定摂取量（μg/人/日）
- ・『トマト』については、ミニトマトの値を用いた。
- ・『その他のうり科野菜』については、にがうりの値を用いた。

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録シフルフェナミド（殺菌剤）（平成 19 年 5 月 25 日改訂）：日本曹達株式会社、一部公表
- 3 食品健康影響評価について（平成 20 年 3 月 25 日付け厚生労働省発食安第 0325007 号）
- 4 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 21 年 4 月 16 日付け府食第 383 号）
- 5 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 22 年 11 月 9 日付け平成 22 年厚生労働省告示第 381 号）
- 6 シフルフェナミド農薬残留基準改正要請資料、日本曹達株式会社、2010 年、未公表
- 7 食品健康影響評価について（平成 22 年 11 月 10 日付け厚生労働省発食安 1110 第 5 号）
- 8 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 24 年 11 月 2 日付け厚生労働省告示第 370 号）
- 9 シフルフェナミドのホップ IT 申請に関する提出資料 1（平成 31 年 3 月）：日本曹達株式会社、一部公表
- 10 シフルフェナミドのホップ IT 申請に関する提出資料 2（平成 31 年 3 月）：日本曹達株式会社、未公表
- 11 農薬抄録シフルフェナミド（殺菌剤）（平成 30 年 7 月 27 日改訂）：日本曹達株式会社、一部公表
- 12 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日）
- 13 US EPA : Federal Register : “Cyflufenamid” 83(28) : 5711～5717、2018 年
- 14 EFSA : Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance cyflufenamid : EFSA Scientific Report、258: 1～99、2009 年
- 15 APVMA : Public release summary on the evaluation of the new active cyflufenamid in the product cyflufenamid 50EW fungicide、APVMA product No. 63036、1～58、2012 年
16. US EPA : Decision Memorandum : Conditional Registration of the New Active Ingredient, Cyflufenamid, 2009 年