

(案)

動物用医薬品評価書

シフェノトリン

令和5年（2023年）1月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目 次

	頁
<食品安全委員会委員名簿>.....	3
<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>	3
要 約	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要.....	5
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名.....	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 開発の経緯及び使用状況.....	6
II. 安全性に係る知見の概要.....	7
1. 薬物動態試験	7
(1) 薬物動態試験 (ラット①、経口投与)	7
(2) 薬物動態試験 (ラット②、経口及び皮下投与)	11
(3) 薬物動態試験 (ラット③、経口投与)	12
2. 代謝試験	16
(1) 代謝試験 (ラット①、経口投与)	16
(2) 代謝試験 (ラット②、経口及び皮下投与)	18
(3) 代謝試験 (ラット③、経口投与)	21
3. 残留試験	29
(1) 残留試験 (ラット①、経口及び皮下投与)	29
(2) 残留試験 (ラット②、経口投与)	30
4. 遺伝毒性試験	34
5. 急性毒性試験	34
6. 亜急性毒性試験.....	38
(1) 5 週間亜急性毒性試験 (マウス①、混餌投与) <参考資料>.....	38
(2) 13 週間亜急性毒性試験 (マウス②、混餌投与)	38
(3) 5 週間亜急性毒性試験 (ラット①、混餌投与)	39
(4) 5 週間亜急性毒性試験 (ラット②、混餌投与) <参考資料>.....	40
(5) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット③、混餌投与)	42
(6) 4 週間亜急性毒性試験 (イヌ①、経口投与)	43
(7) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ②、経口投与)	44
7. 慢性毒性・発がん性試験.....	44
(1) 6 か月間慢性毒性試験 (ラット、混餌投与)	44
(2) 104 週間発がん性試験 (マウス、混餌投与)	45
(3) 104 週間慢性毒性・発がん性併合試験 (ラット、混餌投与)	46
(4) 52 週間慢性毒性試験 (イヌ、経口投与)	47

8. 生殖発生毒性試験.....	48
(1) 2世代繁殖試験（ラット①、混餌投与）.....	48
(2) 妊娠前及び妊娠初期投与試験（ラット②、皮下投与）.....	50
(3) 器官形成期投与試験（ラット③、皮下投与）.....	51
(4) 周産期及び授乳期投与試験（ラット④、皮下投与）.....	52
(5) 器官形成期投与試験（ウサギ①、皮下投与）.....	54
(6) 器官形成期投与試験（ウサギ②、皮下投与）.....	54
9. 神経毒性試験.....	56
(1) 急性神経毒性試験（ラット、経口投与）.....	56
(2) 亜急性神経毒性試験（ラット、混餌投与）.....	57
10. 一般薬理試験.....	57
(1) 一般症状及び行動に及ぼす影響（マウス、経口投与）.....	57
(2) 中枢神経系に及ぼす影響（マウス、経口投与）.....	58
(3) 呼吸・循環器系に及ぼす影響（イヌ、静脈投与）.....	58
11. その他の試験.....	59
(1) 眼粘膜及び皮膚刺激性試験（ウサギ）.....	59
(2) 全身性アレルギー試験（モルモット）.....	59
(3) 皮膚感作性試験（モルモット）.....	60
III. 国際機関等における評価.....	61
1. APVMA の評価.....	61
2. ECHA-BPC の評価（2017年）.....	61
3. EPA の評価（2016年、2019年、2020年）.....	61
IV. 食品健康影響評価.....	63
<別紙1：代謝物の略称及び化学名>.....	68
<別紙2：検査値等略称>.....	70
<参照>.....	72

<審議の経緯>

- 2022年 7月 13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 0713 第 7 号）、関係資料の接受
- 2022年 7月 19日 第 867 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2022年 8月 29日 第 255 回動物用医薬品専門調査会
- 2022年 10月 12日 第 257 回動物用医薬品専門調査会
- 2022年 11月 25日 第 258 回動物用医薬品専門調査会
- 2023年 1月 17日 第 885 回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

（2021年7月1日から）

山本 茂貴（委員長）
浅野 哲（委員長代理 第一順位）
川西 徹（委員長代理 第二順位）
脇 昌子（委員長代理 第三順位）
香西 みどり
松永 和紀
吉田 充

<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

（2021年10月1日から）

青山 博昭（座長*）	島田 章則	宮田 昌明
石塚 真由美（座長代理*）	島田 美樹	山本 昌美
青木 博史	須永 藤子	
稲見 圭子	寺岡 宏樹	
伊吹 裕子	内木 綾	
桑村 充	中西 剛	

*：2021年11月15日から

要 約

豚舎内のゴキブリの駆除に使用されるピレスロイド系殺虫剤である「シフェノトリン」(CAS No. 39515-40-7) について、*d·d·T*-シフェノトリンを有効成分とする豚舎噴霧剤(カーボジェット、ファームクリン)の承認申請資料及びEPA評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、シフェノトリンを構成する光学異性体8種の存在比が異なる*d·T80*-シフェノトリン又は*d·d·T*-シフェノトリンを用いた薬物動態(ラット)、残留(ラット)、遺伝毒性、急性毒性(マウス及びラット)、亜急性毒性(マウス、ラット及びイヌ)、慢性毒性・発がん性(マウス、ラット及びイヌ)、生殖発生毒性(ラット及びウサギ)、神経毒性(ラット)、一般薬理等である。

ラットを用いた薬物動態試験の結果、*d·T80*-シフェノトリン及び*d·d·T*-シフェノトリンの吸収、分布、排泄に差は認められず、生物学的同等性が確認された。

各種遺伝毒性試験の結果、*d·T80*-シフェノトリン及び*d·d·T*-シフェノトリンについて生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられたことから、許容一日摂取量(ADI)の設定は可能であると判断した。

亜急性毒性試験や慢性毒性試験の結果、*d·T80*-シフェノトリン及び*d·d·T*-シフェノトリンの投与による主な影響として、神経症状及び体重増加抑制等がみられた。

d·T80-シフェノトリンを用いた発がん性試験の結果、マウス及びラットにおいて発がん性はみられなかった。

d·T80-シフェノトリンを用いた発生毒性試験の結果、ラット及びウサギにおいて催奇形性はみられなかった。

各種毒性試験の結果から、最も低い用量でみられた影響は、*d·T80*-シフェノトリンを用いたイヌの13週間亜急性毒性試験で雌雄にみられた嘔吐並びに52週間慢性毒性試験で雌にみられた嘔吐及び口腔粘膜の赤色化であり、NOAELは3 mg/kg 体重/日であった。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、*d·d·T*-シフェノトリンの急性毒性は*d·T80*-シフェノトリンよりやや強かったこと、NOAELは*d·T80*-シフェノトリンを用いた試験で得られていることから、安全係数として2を追加することが適当と判断した。

これらのことから、シフェノトリンのADIの設定に当たっては、このNOAELに安全係数200を適用し、0.015 mg/kg 体重/日と設定した。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

殺虫剤（豚舎内のゴキブリの駆除）

(参照1)

2. 有効成分の一般名

和名：シフェノトリン

英名：Cyphenothrin

(参照2)

3. 化学名

IUPAC

和名：(RS)-α-シアノ-3-フェノキシベンジル (1RS,3RS;1RS,3SR)-2,2-ジメチル-3-(2-メチルプロプ-1-エニル)シクロプロパンカルボキシラート

英名：(RS)-α-Cyano-3-phenoxybenzyl (1RS,3RS;1RS,3SR)-2,2-dimethyl-3-(2-methylprop-1-enyl)cyclopropanecarboxylate

(参照3)

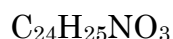
CAS (No. 39515-40-7)

和名：シアノ(3-フェノキシフェニル)メチル 2,2-ジメチル-3-(2-メチル-1-プロペニル)シクロプロパンカルボキシラート

英名：Cyano(3-phenoxyphenyl)methyl 2,2-dimethyl-3-(2-methyl-1-propenyl) cyclopropanecarboxylate

(参照 3)

4. 分子式



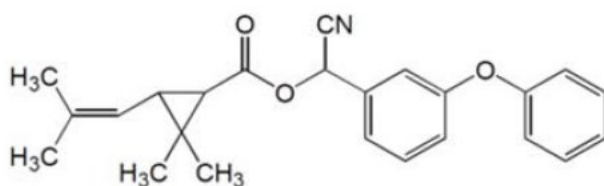
(参照4)

5. 分子量

375.47

(参照 4)

6. 構造式



(参照 1)

7. 開発の経緯及び使用状況

シフェノトリンは、3-フェノキシベンジル基の α 位にシアノ基を有する合成ピレスロイドで、ナトリウムチャンネルを作用点として殺虫活性を示す化合物である。*d*・*d*'*T*-シフェノトリンは、*d*'*T*80-シフェノトリンのアルコール側ラセミ体から活性の無い *R* 体を除いて *S* 体を主成分とした化合物である。日本では、家庭用の殺虫剤を中心に広く使用されている。日本における動物用医薬品としての承認は無い。海外では、メキシコ、南米及び東南アジアを中心に 11 か国ほどで衛生害虫防除を目的に使用されているが、畜鶏舎などのゴキブリ駆除を目的とした登録はない。(参照 1、2、5、6)

今回、「*d*・*d*'*T*-シフェノトリンを有効成分とする豚舎噴霧剤（カーボジェット、ファームクリン）¹」について、農林水産省から医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）の規定に基づく承認に係る意見聴取を受けた厚生労働省から、食品中の残留基準値の設定に伴う食品健康影響評価の要請がなされた。

¹ *d*・*d*'*T*-シフェノトリンを有効成分とする豚舎噴霧剤（カーボジェット、ファームクリン）は、オールアウト（全頭搬出）後の空舎においてのみ使用し、使用後に新たな豚を入舎させる前には必ず豚舎を水洗することとなっている。

II. 安全性に係る知見の概要

シフェノトリンは酸側に2つ、アルコール側に1つの不斉炭素有し、8種類の異性体が存在する(表1)。本評価書では、シフェノトリン製剤(カーボジェット、ファームクリン²⁾)の承認申請資料、EPA及びECHAの評価書等に基づいて、主要4異性体のラセミ体(異性体成分比[%]=(1*R*)-トランス-*S*体:(1*R*)-トランス-*R*体:(1*R*)-シス-*S*体:(1*R*)-シス-*R*体≒40:40:10:10)である*d*-T80-シフェノトリン及び(1*R*)-トランス-*S*体が主成分(約85%)である*d*・*d*-T-シフェノトリンについて、毒性に関する主な知見を整理した。(参照1、6)

主な代謝物の略称及び化学名を別紙1に、検査値等略称を別紙2に示した。

表1 *d*・*d*-T-シフェノトリンと*d*-T80-シフェノトリンの典型的な異性体成分比(%)

	<i>d</i> ・ <i>d</i> -T-シフェノトリン	<i>d</i> -T80-シフェノトリン
(1 <i>R</i>)-トランス- <i>S</i> 体	84.7	38
(1 <i>R</i>)-トランス- <i>R</i> 体	8.3	38
(1 <i>R</i>)-シス- <i>S</i> 体	2.4	10
(1 <i>R</i>)-シス- <i>R</i> 体	0.3	10
(1 <i>S</i>)-トランス- <i>S</i> 体	3.8	1.6
(1 <i>S</i>)-トランス- <i>R</i> 体	0.4	1.6
(1 <i>S</i>)-シス- <i>S</i> 体	0.1	0.4
(1 <i>S</i>)-シス- <i>R</i> 体	極微量	0.4

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験(ラット①、経口投与)

ラット(SD系、7週齢、雌雄)に、フェノキシフェニル基を¹⁴Cで標識した*d*-T80-シフェノトリン又は*d*・*d*-T-シフェノトリン(以下それぞれ「[phen-¹⁴C]*d*-T80-シフェノトリン」又は「[phen-¹⁴C]*d*・*d*-T-シフェノトリン」という。)を単回経口投与し、吸収、分布、代謝及び排泄を比較した。各投与群ともラット1匹当たり約0.9 mBqの投与放射能となる用量の標識体に非標識体を設定投与量まで加え、コーン油を添加して均一に攪拌した後、経口投与した。(参照1、7)

① 吸収

ラット(SD系、7週齢、雌雄各5匹/群)に、表2のとおりシフェノトリンを単回経口投与し、投与1、2、4、6、10、24、48及び72時間後の血中放射能をLSCで測定した。

各投与群の血中放射能濃度及び薬物動態パラメーターを表3に示した。

投与群C及びDにおいては、雄のT_{max}は投与後それぞれ5.2、6.8時間、C_{max}はともに1.8ppm、24時間目までのAUCはそれぞれ20.8、21.7 µg eq.・hr/gと算出

² *d*・*d*-T-シフェノトリンを有効成分とする炭酸ガス製剤

された。投与群 C 及び D の雌の T_{max} は投与後それぞれ 8.4、6.8 時間、 C_{max} はともに 2.4ppm、24 時間目までの AUC はそれぞれ 32.3、28.5 $\mu\text{g eq}\cdot\text{hr/g}$ であった。

雌雄とも投与群 C 及び D の血中放射能濃度推移及び薬物動態パラメーターに顕著な差はみられなかった。また、投与群 A 及び B の血中放射能濃度推移及び薬物動態パラメーターにも顕著な差はみられず、 $d\cdot d\cdot T$ -シフェノトリンの挙動に対する他の異性体の影響はみられなかった。(参照 1)

表 2 ラットの群構成

投与群	被験物質	投与量 (mg/kg 体重)
A	$d\cdot T80$ -シフェノトリン ^a (標識化合物として [phen- ¹⁴ C] $d\cdot d\cdot T$ -シフェノトリン ^b を添加)	2.5 ($d\cdot d\cdot T$ -シフェノトリン 1.0 相当を含む)
B	[phen- ¹⁴ C] $d\cdot d\cdot T$ -シフェノトリン ^b	1.0
C	[phen- ¹⁴ C] $d\cdot T80$ -シフェノトリン ^c	2.5
D	[phen- ¹⁴ C] $d\cdot d\cdot T$ -シフェノトリン ^b	2.5

a : (1*R*)-*cis* 体/(1*R*)-*trans* 体=1/4

b : (1*R*)-*trans*-*S* 体

c : (1*R*)-*cis* 体/(1*R*)-*trans* 体=1/4

表 3 ¹⁴C 標識シフェノトリンのラット単回経口投与における血中放射能濃度 ($\mu\text{g eq/g}$) 及び薬物動態パラメーター^a

性別		雄				雌			
投与群		A	B	C	D	A	B	C	D
投 与 後 時 間	1	0.12	0.11	0.35	0.27	0.12	0.08	0.42	0.32
	2	0.28	0.23	0.75	0.58	0.30	0.20	1.05	0.74
	4	0.56	0.42	1.61	1.25	0.50	0.51	1.63	1.59
	6	0.54	0.49	1.77	1.59	0.67	0.86	2.15	1.90
	10	0.41	0.54	1.04	1.36	0.63	0.95	2.07	1.92
	24	0.07	0.06	0.20	0.15	0.11	0.12	0.28	0.14
	48	0.10	0.05	0.24	0.09	0.11	0.04	0.05	0.36
	72	0.07	0.02	0.09	0.08	0.02	0.04	0.02	0.17
T_{max} (hr)		4.8	7.6	5.2	6.8	7.2	9.2	8.4	6.8
C_{max} (ppm)		0.58	0.65	1.8	1.8	0.78	1.05	2.4	2.4
AUC _{0-24hr} ($\mu\text{g eq}\cdot\text{hr/g}$)		7.4	8.0	20.8	21.7	10.0	13.4	32.3	28.5

a : 5 匹の平均値

② 分布

ラット (SD 系、7 週齢、雌雄各時点 3 匹/群) に [phen-¹⁴C] $d\cdot T80$ -シフェノトリン又は [phen-¹⁴C] $d\cdot d\cdot T$ -シフェノトリンをそれぞれ 2.5 mg/kg 体重、単回経口投与し、投与 2、6、24 及び 72 時間後に動物を採血致死させ、血液、肝臓、腎臓、肺、

脳及び脂肪を採取し、血球、血漿及び各組織中の放射能を LSC で測定した。

結果を表 4 に示した。

投与群の組織中放射能濃度は雌雄ともほぼ同等に推移し、脂肪を除く全ての試料において投与後 2~6 時間で最高値を示し、血中放射能濃度の低下に伴って速やかに減少した。一方、脂肪については投与 6~24 時間で最高値を示し、その後の減少は緩やかで、投与 72 時間後にも残留がみられた。(参照 1、7)

表 4 ^{14}C 標識シフェノトリンのラット単回経口投与における
組織中放射能濃度 ($\mu\text{g eq/g}$)^a

性別	測定対象	[phen- ^{14}C]d-T80-シフェノトリン群					[phen- ^{14}C]d-d-T-シフェノトリン群				
		投与後時間					投与後時間				
		2	6	24	72	T _{1/2}	2	6	24	72	T _{1/2}
雄	血液	0.77	0.95	0.05	0.00	4.2	0.96	1.23	0.17	0.00	6.3
	血球	0.29	0.24	0.01	<0.00	4.4	0.29	0.31	0.03	<0.00	5.6
	血漿	1.14	1.57	0.08	0.00	4.1	1.57	2.06	0.27	0.00	6.1
	脳	0.03	0.03	<0.00	<0.00	NC	0.03	0.05	0.00	<0.00	5.1
	脂肪	0.14	0.29	0.33	0.18	NC	0.15	0.41	0.36	0.20	96.5
	腎臓	0.53	0.83	0.07	0.01	5.1	0.59	0.97	0.18	0.01	7.5
	肝臓	0.56	0.71	0.06	0.01	5.1	0.65	0.76	0.12	0.01	6.7
	肺	0.25	0.31	0.02	<0.00	4.7	0.31	0.40	0.06	<0.00	6.5
雌	血液	0.82	1.52	0.17	0.00	5.6	1.02	1.66	0.14	0.00	5.0
	血球	0.18	0.46	0.03	<0.00	4.6	0.36	0.53	0.03	<0.00	4.3
	血漿	1.20	2.51	0.27	0.00	5.6	1.67	2.82	0.22	0.01	4.9
	脳	0.03	0.05	0.00	<0.00	4.2	0.03	0.07	0.00	<0.00	3.7
	脂肪	0.08	0.30	0.27	0.16	112.0	0.12	0.48	0.54	0.19	NC
	腎臓	0.49	1.13	0.22	0.01	7.6	0.54	1.11	0.16	0.02	6.5
	肝臓	0.66	1.60	0.31	0.01	7.5	0.71	1.64	0.26	0.02	6.7
	肺	0.22	0.51	0.06	<0.00	5.7	0.31	0.55	0.05	<0.00	5.3

a : 3 匹の平均値

NC : 未算出

③ 排泄

ラット (SD 系、7 週齢、雌雄各時点 3 匹/群) に [phen- ^{14}C] d-T80-シフェノトリン又は [phen- ^{14}C] d-d-T-シフェノトリンをそれぞれ 2.5 mg/kg 体重の用量で単回経口投与し、投与 24、48 及び 72 時間後に採取した尿及び糞中の放射能を LSC で測定した。また、尿及び糞の抽出物について TLC、LSC 及び HPLC により定性及び定量的な代謝物分析を行った。

結果を表 5 及び表 6 に示した。

雌雄いずれも、投与放射能は投与 72 時間後までに速やかにほぼ完全に排泄された。累積排泄率は尿中で 39.6~56.6%、糞中で 47.4~62.2% であり、ほぼ同等であ

った。尿中の主要代謝物は 4'-OH-PBacid sul. (3-(4-hydroxyphenoxy)benzoic acid sulfate conjugate : 硫酸抱合体) で、PBacid (3-phenoxybenzoic acid) 及び 4'-OH-PBacid (3-(4-hydroxyphenoxy)benzoic acid) も少量検出された。糞中の主要代謝物は未変化体であった。排泄率及び尿糞中代謝物いずれも両投与群間で顕著な差はみられなかった。(参照 1、7)

表 5 ^{14}C 標識シフェノトリンのラット単回経口投与における尿中及び糞中放射能の累積排泄率 (%) ^a

性別	測定対象	投与後時間					
		[phen- ^{14}C]d-T80-シフェノトリン群			[phen- ^{14}C]d-d-T-シフェノトリン群		
		24	48	72	24	48	72
雄	尿	48.5	52.5	52.9	36.9	39.0	39.6
	糞	43.4	48.9	49.3	57.2	61.8	62.2
	合計	91.9	101.4	102.2	94.1	100.8	101.7
雌	尿	38.2	40.6	41.0	51.6	55.9	56.6
	糞	57.8	60.5	61.0	35.5	46.7	47.4
	合計	95.9	101.1	102.0	87.1	102.6	104.0

a : 3 匹の平均値

表 6 ^{14}C 標識シフェノトリンのラット単回経口投与における尿中及び糞中代謝物の割合 (%)

対象	代謝物	雄		雌	
		[phen- ^{14}C]d-T80-シフェノトリン群	[phen- ^{14}C]d-d-T-シフェノトリン群	[phen- ^{14}C]d-T80-シフェノトリン群	[phen- ^{14}C]d-d-T-シフェノトリン群
尿	4'-OH-PBacid sul.	45.6	32.8	32.1	48.1
	4'-OH-PBacid	1.4	1.0	0.8	1.7
	PBacid	3.8	2.9	3.7	3.7
	未同定物	ND	2.0	0.7	1.0
	HPLC 未回収物	2.1	0.8	3.8	2.2
	合計	52.9	39.6	41.0	56.6
糞	未変化体	48.0	57.8	58.1	40.5
	未同定物	0.3	0.3	0.3	1.5
	未抽出物	0.8	0.6	0.6	0.5
	HPLC 未回収物	0.1	3.5	2.0	4.8
	合計	49.3	62.2	61.0	47.4

PBacid : 3-phenoxybenzoic acid

4'-OH-PBacid sul. : 3-(4-hydroxyphenoxy)benzoic acid sulfate conjugate (硫酸抱合体)

4'-OH-PBacid : 3-(4-hydroxyphenoxy)benzoic acid

ND : 未検出

④ *d*·*d*T-シフェノトリンと *d*T80-シフェノトリンの生物学的同等性

①から③までの結果から、*d*·*d*T-シフェノトリンと *d*T80-シフェノトリンとの吸収、分布、排泄を比較し、両化合物の単回経口投与時の生物学的同等性を検討した。

①について、雌雄とも両化合物の ¹⁴C 濃度推移はほぼ同等で、 T_{max} 、 C_{max} 及び投与後 24 時間目までの AUC に有意な差は認められなかった。また、②について、両化合物の血中濃度のピーク時点及び減少時点（投与後 2、6、24、72 時間目）の血液、血漿、血球、肝臓、腎臓、肺、脳及び脂肪中 ¹⁴C 濃度は、雌雄ともにほぼ同等に推移し、脂肪を除く全ての試料において投与後 2～6 時間で最高値に達し、血中 ¹⁴C 濃度の低下に伴い速やかに減少した（投与後 6～24 時間までの生物学的半減期は 4.1～7.6 時間）。③について、両化合物の投与 ¹⁴C は雌雄ともに投与後 72 時間までに速やかにほぼ完全に排泄された。投与後 72 時間に排泄された ¹⁴C 排泄率は尿に 39.6～56.6%、糞に 47.4～62.2%であり、尿、糞ほぼ同等の割合であった。尿糞中の代謝物は *d*T80-シフェノトリンの代謝試験同様の代謝物が検出され、尿中の主要代謝物として 4'-OH-PBacid sul.が、糞中では親化合物が主要化合物として検出され、両化合物間に差は認められなかった。

さらに、①において、*d*·*d*T-シフェノトリンの挙動に対する他の異性体の影響を調べるため、[phen-¹⁴C]*d*·*d*T-シフェノトリンを含む *d*T80-シフェノトリンを 2.5 mg/kg 体重の用量で投与した群（*d*·*d*T-シフェノトリンは 1.0mg/kg 体重投与に相当）及び [phen-¹⁴C]*d*·*d*T-シフェノトリンのみを 1.0 mg/kg 体重の用量で投与した群の ¹⁴C 濃度推移も比較した。両群の ¹⁴C 血中濃度は雌雄ともにほぼ同様に推移し、両群間の T_{max} 、 C_{max} 、AUC の値に差はなく、*d*·*d*T-シフェノトリンの挙動に対する他の異性体の影響は認められなかった。

以上のことから、*d*·*d*T-シフェノトリン及び *d*T80-シフェノトリンは、速やかに体内に吸収された後、組織に分布し、代謝され、血中濃度の推移に従い消失して、尿及び糞中にほぼ同等に排泄されることが明らかである。

従って、*d*·*d*T-シフェノトリン及び *d*T80-シフェノトリンの吸収、分布、排泄に差は認められず、生物学的同等性が確認された。（参照 1、7）

（2）薬物動態試験（ラット②、経口及び皮下投与）

ラット（SD 系、雄、週齢不明）に、*d*T80-シフェノトリンの異性体である [1*R*]-トランス体及び [1*R*]-シス体について 3 種の ¹⁴C 標識体（酸側のカルボニル基の ¹⁴CO 標識体、アルコール側ベンジル位の ¹⁴C α 標識体及び ¹⁴CN 標識体。標識体の標識場所は図 1 を参照。）を作製し、それぞれの懸濁液³を単回経口投与又は皮下投与（被験物質投与量として 1.7～3.3 mg/kg 体重相当）し、投与後 7 日間にわたって尿、糞及び呼気を採取し、その後動物をと殺して尿及び糞中の放射能を LSC で測定した。

結果を

表 7 に示した。

³ 溶媒：10% Tween 80

^{14}CO 標識又は $^{14}\text{C}\alpha$ 標識 *d*-T80-シフェノトリンの[1*R*]-トランス体及び[1*R*]-シス体の単回経口投与及び皮下投与のいずれも、放射能は投与後 7 日間でほぼ完全に排泄された。 ^{14}CO 標識体及び $^{14}\text{C}\alpha$ 標識体の主要排泄経路は[1*R*]-トランス体及び[1*R*]-シス体ともに尿糞中であり、93%以上が排泄され呼気中への排泄はほとんどみられなかった。一方、 ^{14}CN 標識体の尿糞中への排泄はやや緩やかで 60~80%を示し、呼気中にも 4~7%の排泄がみられた。各 3 標識体の[1*R*]-トランス体及び[1*R*]-シス体の尿中の排泄放射能は経口投与より皮下投与で高かった。(参照 1、8)

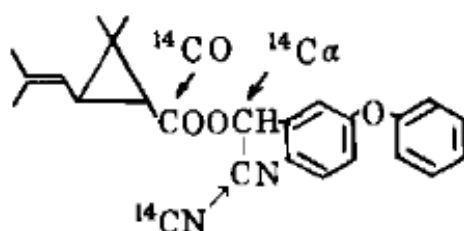


図 1 ^{14}C 標識体の標識位置

表 7 ^{14}C 標識 *d*-T80-シフェノトリンの[1*R*]-トランス体及び[1*R*]-シス体のラット単回経口又は皮下投与後 7 日間の尿、糞及び呼気中の総放射能 (%) ^a

標識	投与経路	トランス体	シス体
		総量 (尿、糞、呼気)	総量 (尿、糞、呼気)
^{14}CO	経口	93 (43, 49, 1)	105 (34, 71, <1)
	皮下	101 (51, 50, -)	100 (54, 46, -)
$^{14}\text{C}\alpha$	経口	96 (83, 13, <1)	97 (50, 47, <1)
	皮下	94 (88, 6, -)	95 (76, 19, -)
^{14}CN	経口	60 (28, 28, 4)	78 (22, 52, 4)
	皮下	68 (36, 25, 7)	65 (28, 33, 4)

a: 総投与放射能に対する割合。3 匹の平均値を示している。

-: 未測定

(3) 薬物動態試験 (ラット③、経口投与)

① 単回及び反復投与試験 (低用量又は高用量)

ラット (SD 系、単回/反復投与: 5/7 週齢、雌雄各 5 匹/群) に、[phen- ^{14}C] *d*-T80-シフェノトリンの(1*R*)-トランス体又は(1*R*)-シス体を単回 (2.5 又は 100 mg/kg 体重) 又は反復経口投与 (各非標識異性体 2.5 mg/kg 体重/日を 14 日間投与し、15 日目に同用量の各標識異性体を投与) して、投与終了後 1、2、3、5 及び 7 日目に尿及び糞を採取し、糞尿中の放射能を LSC で測定した。

結果を表 8~表 10 に示した。

(1*R*)-トランス体及び(1*R*)-シス体投与における ^{14}C 回収率は、2.5 mg/kg 体重投与群の雄でそれぞれ 98.5% (糞: 49.5%, 尿: 49.0%) 及び 95.6% (糞: 69.4%, 尿: 26.2%)、雌でそれぞれ 98.4% (糞: 54.5%, 尿: 43.9%) 及び 98.4% (糞:

59.5%，尿；38.9%）であった。これらの回収率は100 mg/kg 体重投与群又は2.5 mg/kg 体重/日の反復投与群においてもおおむね同等であり、¹⁴C の動物体からの速やかかつほぼ完全な消失が示された。尿中への¹⁴C の排泄は、(1*R*)-シス体投与でやや多かったが、¹⁴C の排泄量に顕著な性差はみられなかった。（参照9）

表8 ¹⁴C 標識 *d*-T80-シフェノトリンの(1*R*)-トランス体又は(1*R*)-シス体のラット単回経口投与（2.5 mg/kg 体重）における尿・糞中放射能の累積排泄率（%）^a

性別	異性体	対象	投与後終了後日数				
			1	2	3	5	7
雄	トランス体	尿	46.6 ± 14.4	48.0 ± 14.8	48.6 ± 15.1	48.9 ± 15.2	49.0 ± 15.2
		糞	47.4 ± 15.3	49.3 ± 15.5	49.4 ± 15.5	49.5 ± 15.5	49.5 ± 15.4
		合計	94.0 ± 2.63	97.3 ± 1.52	98.0 ± 1.27	98.3 ± 1.23	98.5 ± 1.22
	シス体	尿	23.9 ± 6.38	25.5 ± 6.08	25.8 ± 6.13	26.1 ± 6.18	26.2 ± 6.19
		糞	60.4 ± 8.71	68.9 ± 6.65	69.2 ± 6.65	69.4 ± 6.64	69.4 ± 6.63
		合計	84.3 ± 6.13	94.5 ± 1.32	95.1 ± 1.20	95.4 ± 1.17	95.6 ± 1.17
雌	トランス体	尿	40.0 ± 13.3	42.6 ± 14.0	43.2 ± 14.1	43.6 ± 14.4	43.9 ± 14.6
		糞	48.3 ± 13.6	50.9 ± 13.4	51.8 ± 13.0	54.4 ± 14.6	54.5 ± 14.6
		合計	88.3 ± 9.65	93.5 ± 10.9	95.0 ± 9.59	98.0 ± 4.69	98.4 ± 4.53
	シス体	尿	35.5 ± 9.18	38.1 ± 9.60	38.4 ± 9.65	38.8 ± 9.66	38.9 ± 9.70
		糞	51.0 ± 12.4	59.2 ± 10.4	59.3 ± 10.3	59.5 ± 10.3	59.5 ± 10.3
		合計	86.2 ± 8.32	97.2 ± 2.28	97.8 ± 2.21	98.2 ± 2.19	98.4 ± 2.15

a：総投与放射能に対する割合（5匹の平均値 ± 標準偏差）

表9 ¹⁴C 標識 *d*-T80-シフェノトリンの(1*R*)-トランス体又は(1*R*)-シス体のラット単回経口投与（100 mg/kg 体重）における尿・糞中放射能の累積排泄率（%）^a

性別	異性体	対象	投与後終了後日数				
			1	2	3	5	7
雄	トランス体	尿	37.4 ± 7.96	39.2 ± 8.14	39.8 ± 8.33	40.1 ± 8.39	40.2 ± 8.43
		糞	41.6 ± 7.20	59.0 ± 8.57	59.2 ± 8.55	59.3 ± 8.53	59.3 ± 8.53
		合計	78.9 ± 11.3	98.2 ± 2.25	99.0 ± 2.58	99.3 ± 2.65	99.5 ± 2.72
	シス体	尿	18.8 ± 4.32	20.7 ± 4.08	21.1 ± 4.08	21.4 ± 4.17	21.6 ± 4.22
		糞	67.1 ± 9.47	73.6 ± 6.60	73.9 ± 6.48	74.1 ± 6.40	74.4 ± 6.31
		合計	85.9 ± 5.39	94.3 ± 3.20	95.1 ± 3.08	95.6 ± 2.95	96.0 ± 2.93
雌	トランス体	尿	30.1 ± 6.42	32.1 ± 6.37	32.4 ± 6.41	32.5 ± 6.42	32.6 ± 6.41
		糞	48.8 ± 7.51	65.2 ± 7.71	65.6 ± 7.17	65.7 ± 7.16	65.7 ± 7.15
		合計	78.9 ± 11.2	97.3 ± 2.63	98.0 ± 1.84	98.2 ± 1.84	98.3 ± 1.83
	シス体	尿	17.9 ± 4.80	20.2 ± 4.26	20.6 ± 4.37	20.8 ± 4.43	21.0 ± 4.49

	糞	70.6 ± 7.47	76.1 ± 7.70	78.1 ± 5.62	78.2 ± 5.58	78.2 ± 5.57
	合計	88.5 ± 6.50	96.3 ± 4.10	98.6 ± 2.24	99.0 ± 2.24	99.2 ± 2.23

a : 総投与放射能に対する割合 (5匹の平均値 ± 標準偏差)

表 10 ¹⁴C 標識 *d*T80-シフェノトリンの(1*R*)-トランス体又は(1*R*)-シス体のラット反復経口投与 (2.5 mg/kg 体重) における尿・糞中放射能の累積排泄率 (%) a

性別	異性体	対象	投与後終了後日数				
			1	2	3	5	7
雄	トランス体	尿	69.3 ± 8.05	71.1 ± 8.08	71.7 ± 8.29	72.4 ± 8.55	72.7 ± 8.58
		糞	22.1 ± 8.30	24.1 ± 8.72	24.2 ± 8.69	24.3 ± 8.66	24.3 ± 8.64
		合計	91.4 ± 0.97	95.3 ± 0.70	96.0 ± 0.45	96.7 ± 0.47	97.1 ± 0.39
	シス体	尿	42.3 ± 5.84	44.6 ± 5.30	45.4 ± 5.41	46.0 ± 5.48	46.2 ± 5.52
		糞	46.0 ± 6.49	51.9 ± 6.66	52.2 ± 6.65	52.5 ± 6.62	52.6 ± 6.59
		合計	88.3 ± 1.48	96.5 ± 1.97	97.6 ± 1.83	98.4 ± 1.78	98.8 ± 1.74
雌	トランス体	尿	68.6 ± 9.41	72.2 ± 9.65	73.0 ± 9.86	73.6 ± 10.0	73.7 ± 10.1
		糞	19.0 ± 11.3	23.5 ± 11.3	23.7 ± 11.3	23.8 ± 11.3	23.9 ± 11.2
		合計	87.6 ± 3.30	95.7 ± 2.10	96.7 ± 1.77	97.4 ± 1.64	97.6 ± 1.60
	シス体	尿	55.0 ± 7.00	57.8 ± 7.25	58.8 ± 7.17	59.5 ± 7.09	59.8 ± 7.06
		糞	31.7 ± 5.59	36.7 ± 7.43	37.0 ± 7.47	37.2 ± 7.47	37.3 ± 7.48
		合計	86.7 ± 3.56	94.5 ± 4.17	95.7 ± 4.26	96.7 ± 4.33	97.1 ± 4.38

a : 総投与放射能に対する割合 (5匹の平均値 ± 標準偏差)

② 単回経口投与後の組織中 ¹⁴C レベルの経時的推移

ラット (SD 系、7 週齢、雄各 5 匹/時点) に、[phen-¹⁴C] *d*T80-シフェノトリンの(1*R*)-トランス体又は(1*R*)-シス体を単回経口投与 (2.5 mg/kg 体重) し、投与後 1、2、4、6、8、24 及び 72 時間、19 及び 30 日目に各動物から主要臓器及び残存屍体を採取して各組織中の放射能を LSC で測定した。

結果を表 11 及び表 12 に示した。

(1*R*)-トランス体又は(1*R*)-シス体を、2.5 mg/kg 体重で単回経口投与したラットの血液、脳、腎臓及び肝臓の ¹⁴C 濃度は投与後 6 時間以内に最大値を示し、その後急速に減少した。血液、脳、腎臓及び肝臓の ¹⁴C 濃度は、(1*R*)-トランス体ではそれぞれ 1.10、0.053、1.23 及び 0.857ppm、(1*R*)-シス体ではそれぞれ 0.884、0.069、0.909 及び 0.985ppm が最大値であった。血液、肝臓及び腎臓における ¹⁴C 濃度の T_{1/2} は、(1*R*)-トランス体で 5~6 時間、(1*R*)-シス体で 12~14 時間と算出された。一方、脂肪中の ¹⁴C 濃度は投与後 24 時間で最大値を示し、減少は他の組織よりも緩やかであった。脂肪中の ¹⁴C 濃度は、(1*R*)-トランス体で最大 0.338ppm、(1*R*)-シス体で 0.801ppm を示し、¹⁴C 濃度の T_{1/2} は、(1*R*)-トランス体の投与後 1~7 日及び 7~30 日においてそれぞれ 3 日及び 6 日、(1*R*)-シス体ではそれぞれ 2 日及び 10 日と算出された。(参照 9)

表 11 ^{14}C 標識 α -T80-シフェノトリンの(1*R*)-トランス体の
 ラット単回経口投与 (2.5 mg/kg 体重) 後の組織中残留放射能 ^a

対象	$\mu\text{g } \alpha\text{-T80-シフェノトリン} \cdot \text{eq/g}$									
	投与後時間							投与後日数		
	1	2	4	6	8	24	72	7	19	30
副腎	0.116	0.292	0.326	0.221	0.152	0.023	<0.012	0.009 ^b	<0.008	<0.009
血液	0.370	0.836	1.10	0.564	0.669	0.067	0.007	0.003 ^b	<0.003	<0.003
骨	0.049	0.101	0.200	0.094	0.090	0.014	0.003 ^d	0.004 ^b	<LOD	<LOD
脳	0.021	0.032	0.053	0.046	0.033	<0.008	<0.007	<LOD	<0.006	<0.007
盲腸	0.116	0.211	0.452	0.650	0.714	0.176	0.023	<LOD	0.004 ^d	<LOD
盲腸 内容物	0.058	8.38	33.1	53.7	49.6	1.57	0.132	Nm	0.012 ^b	<0.003
脂肪	0.043	0.158	0.259	0.117	0.335	0.338	0.233	0.089	0.019	0.008 ^c
心臓	0.100	0.230	0.322	0.244	0.172	0.016	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
腸	0.724	1.82	2.28	0.972	0.789	0.070	0.015	0.004	<LOD	<LOD
腸内 内容物	26.1	60.3	36.6	7.44	6.23	0.510	0.064	0.002 ^b	0.005 ^b	0.003 ^c
腎臓	0.366	0.809	1.23	0.950	0.807	0.106	0.018	0.005	<0.007	<0.011
肝臓	0.328	0.629	0.857	0.793	0.623	0.083	0.019	0.004	<0.005	<0.006
肺	0.121	0.282	0.361	0.280	0.324	0.025	0.004 ^e	<LOD	<LOD	<LOD
筋肉	0.049	0.111	0.112	0.094	0.066	0.006	0.003 ^b	0.005 ^b	<LOD	<LOD
膵臓	<LOD	0.166	0.200	0.151	0.116	0.016	0.007	0.008	<LOD	<LOD
皮膚	0.111	0.223	0.343	0.296	0.249	0.097	0.019	0.003 ^d	0.002 ^a	0.003 ^c
脾臓	0.058	0.235	0.202	0.103	0.078	0.009	0.002 ^b	0.007 ^b	<LOD	<LOD
胃	1.47	1.10	2.54	0.879	1.90	0.081	0.004 ^d	<LOD	<LOD	<LOD
胃内 内容物	18.4	17.7	23.3	6.85	9.80	0.368	0.012 ^d	<LOD	<0.003	0.005 ^b
精巣	0.022	0.084	0.119	0.129	0.113	0.008	0.003 ^b	<LOD	<LOD	<LOD

a : 5 匹の平均値

b : 1 匹の値

c : 2 匹の平均値

d : 3 匹の平均値

e : 4 匹の平均値

<LOD : 検出限界 (0.002 $\mu\text{g } \alpha\text{-T80-シフェノトリン} \cdot \text{eq/g}$) 未満

Nm : 未測定

表 12 ^{14}C 標識 d -T80-シフェノトリンの(1*R*)-シス体の
 ラット単回経口投与 (2.5 mg/kg 体重) 後の組織中残留放射能 ^a

対象	$\mu\text{g } d\text{-T80-シフェノトリン} \cdot \text{eq/g}$									
	投与後時間							投与後日数		
	1	2	4	6	8	24	72	7	19	30
副腎	0.114	0.396	0.400	0.288	0.131	0.172	0.014 ^c	<0.013	<0.007	<0.007
血液	0.154	0.594	0.779	0.884	0.444	0.440	0.009	<LOD	<LOD	0.030 ^b
骨	0.025	0.077	0.128	0.125	0.050	0.057	0.003 ^e	<LOD	<LOD	<LOD
脳	0.016	0.048	0.069	0.058	0.044	0.038 ^e	<0.007	<LOD	<0.007	0.017 ^b
盲腸	0.060	0.244	0.684	0.757	0.707	0.727	0.024	0.004 ^b	<LOD	<LOD
盲腸 内容物	0.018	6.17	95.6	39.1	64.9	14.9	0.071	Nm	<LOD	<LOD
脂肪	0.051	0.230	0.511	0.632	0.415	0.801	0.459	0.056	0.020	0.012
心臓	0.060	0.250	0.281	0.260	0.116	0.130	0.003	<LOD	<LOD	<LOD
腸	2.38	3.44	2.393	1.27	0.517	0.697	0.018	0.002 ^c	<LOD	0.005 ^b
腸内 内容物	46.4	68.3	35.6	18.5	18.3	10.3	0.070	0.002	0.004 ^c	0.002 ^d
腎臓	0.165	0.502	0.800	0.909	0.370	0.526	0.033	0.003 ^c	0.08 ^c	<0.006
肝臓	0.202	0.763	0.904	0.985	0.509	0.553	0.029	0.003	0.007 ^c	<0.007
肺	0.073	0.268	0.303	0.354	0.128	0.193	0.012	<LOD	<LOD	<LOD
筋肉	0.021	0.074	0.140	0.099	0.049	0.044	0.003 ^d	<LOD	<LOD	<LOD
膵臓	0.039	0.168	0.178	0.174	0.112	0.105	0.010	0.008	<LOD	<LOD
皮膚	0.298	0.194	0.253	0.321	0.168	0.230	0.034	0.004	0.003 ^e	0.004 ^b
脾臓	0.038	0.256	0.140	0.142	0.054	0.064	0.002 ^e	<LOD	<LOD	<LOD
胃	0.754	0.997	1.59	0.892	1.45	0.635	0.007	<LOD	<LOD	<LOD
胃内 内容物	19.9 ^f	8.40	15.8	15.1	10.4 ^e	11.4	0.015	<LOD	<LOD	<LOD
精巣	0.018	0.060	0.093	0.120	0.060	0.068	0.003 ^c	<LOD	<LOD	<LOD

a : 5 匹の平均値

b : 1 匹の値

c : 2 匹の平均値

d : 3 匹の平均値

e : 4 匹の平均値

<LOD : 検出限界 (0.002 $\mu\text{g } d\text{-T80-シフェノトリン} \cdot \text{eq/g}$) 未満

Nm : 未測定

2. 代謝試験

(1) 代謝試験 (ラット①、経口投与) ⁴

ラット (SD 系、7 週齢、雌雄 3 匹/時点) に [phen- ^{14}C] d -T80-シフェノトリン又

⁴ 1 (1) と同様の試験。

は *d*·*d*-T-シフェノトリンを 2.5 mg/kg 体重の用量で単回経口投与し、投与 2、6 及び 24 時間後に採取した血液、肝臓又は腎臓を、それぞれ雌雄別に 3 匹分あわせた試料についてメタノール抽出を行い、TLC 及び LSC により定性及び定量的な代謝物分析を行った。

結果を表 13 に示した。

雌雄いずれも、血液、腎臓及び肝臓中の主要代謝物として、エステル開裂、シアノ基の脱離後、水酸基がカルボン酸となった PBacid (3-phenoxybenzoic acid) 及び PBacid の 4 位の水酸化体が硫酸抱合をうけた 4'-OH-PBacid sul. (3-(4'-hydroxyphenoxy)benzoic acid 硫酸抱合体) が検出された。これら代謝物の濃度は両投与群間で顕著な差はみられなかった。(参照 1、7)

表 13 ¹⁴C 標識シフェノトリンのラット単回経口投与における血液、腎臓及び肝臓中の経時的代謝物濃度 (µg eq/g)

性別	対象	代謝物	[phen- ¹⁴ C] <i>d</i> -T80-シフェノトリン群			[phen- ¹⁴ C] <i>d</i> · <i>d</i> -T-シフェノトリン群		
			投与後時間			投与後時間		
			2	6	24	2	6	24
雄	血液	PBald	0.04	0.04	-	0.11	0.13	-
		PBacid	0.55	0.62	BDL	0.61	0.80	0.10
		4'-OH-PBacid sul.	0.10	0.25	0.05	0.11	0.30	0.07
		未同定物	0.08	0.05	0.00	0.12	0.05	0.00
		未抽出物	0.01	0.01	0.00	0.02	0.01	0.00
		合計	0.77	0.95	0.05	0.96	1.23	0.17
	腎臓	PBacid	0.34	0.27	BDL	0.29	0.36	BDL
		4'-OH-PBacid sul.	0.18	0.40	BDL	0.20	0.40	0.18
		未同定物	0.00	0.15	0.00	0.08	0.20	0.00
		未抽出物	0.01	0.02	0.00	0.00	0.01	0.00
	合計	0.53	0.83	0.07	0.59	0.97	0.18	

	肝臓	PBacid	0.43	0.37	0.06	0.44	0.47	0.04
		4'-OH-PBacid sul.	0.11	0.17	BDL	0.08	0.13	0.03
		未同定物	0.00	0.14	0.00	0.11	0.13	0.04
		未抽出物	0.02	0.03	0.01	0.02	0.03	0.01
		合計	0.56	0.71	0.06	0.65	0.76	0.12
雌	血液	PBald	0.02	0.04	-	0.11	0.18	-
		PBacid	0.61	1.02	0.04	0.64	1.11	0.04
		4'-OH-PBacid sul.	0.08	0.39	0.12	0.11	0.39	0.08
		未同定物	0.10	0.06	0.00	0.14	0.09	0.01
		未抽出物	0.01	0.02	0.00	0.02	0.02	0.00
		合計	0.82	1.52	0.17	1.02	1.66	0.14
	腎臓	PBacid	0.29	0.44	BDL	0.31	0.36	BDL
		4'-OH-PBacid sul.	0.20	0.53	0.21	0.23	0.49	0.16
		未同定物	0.00	0.14	0.00	0.00	0.23	0.00
		未抽出物	0.00	0.02	0.01	0.01	0.03	0.00
		合計	0.49	1.13	0.22	0.54	1.11	0.16
	肝臓	PBacid	0.31	0.54	BDL	0.36	0.59	BDL
		4'-OH-PBacid sul.	0.18	0.85	0.30	0.34	0.85	0.25
		未同定物	0.15	0.16	0.00	0.00	0.16	0.00
		未抽出物	0.02	0.05	0.01	0.01	0.04	0.01
合計		0.66	1.60	0.31	0.71	1.64	0.26	

PBald : 3-phenoxybenzaldehyde

PBacid : 3-phenoxybenzoic acid

4'-OH-PBacid sul. : 3-(4-hydroxyphenoxy)benzoic acid sulfate conjugate (硫酸抱合体)

BDL : below the detection limit (検出限界 [バックグラウンド値の 2 倍]未満)

- : 未検出

(2) 代謝試験 (ラット②、経口及び皮下投与) ⁵

ラット (SD 系、雄、週齢不明) に、*d*-T80-シフェノトリンの異性体である [1*R*]-トランス体及び [1*R*]-シス体について 3 種の ¹⁴C 標識体 (酸側のカルボニル基の ¹⁴CO 標識体、アルコール側ベンジル位の ¹⁴C α 標識体及び ¹⁴CN 標識体) を作製し、それぞれの懸濁液⁶を単回経口投与又は皮下投与 (被験物質投与量として 1.7~3.3 mg/kg 体重相当) し、投与 7 日後まで尿、糞及び呼気を採取後、動物をと殺した。投与 2 日後までの尿及び糞中の代謝物について TLC により分析を行った。

結果を表 14 に示した。

代謝物分析では、親化合物である *d*-T80-シフェノトリンの [1*R*]-トランス体及び [1*R*]-シス体と [1*R*]-シス体由来の 6 種のエステル代謝物が糞中でみられ、それぞれ経口投与よりも皮下投与で低値であった。アルコール側由来の主要代謝物は

⁵ 1 (2) と同様の試験。

⁶ 溶媒 : 10% Tween 80

PBacid 及び 4'-OH- PBacid のフリー体及び各種抱合体（グルクロン酸、硫酸又はグリシン抱合体）であり、4'-OH- PBacid の硫酸抱合体はトランス体投与で 63～66%、シス体投与で 34～58%が尿中にみられ、皮下投与でより多かった。¹⁴CN 標識体由来は SCN⁻（チオチアン酸イオン）及び呼気中 CO₂ が主要代謝物であり、SCN⁻は主に尿中で検出され、[1R]-トランス体投与群でより多かった。酸側の代謝物として、t-CA 又は c-CA のフリー体が 0.2～1.8%で尿糞中に検出され、それらのグルクロン酸抱合体は尿中のみに検出された。[1R]-トランス体投与群では、t-CA、 ω t-Acid-t-CA、 ω c-Acid-t-CA、 ω t-Alc-t-CA 及び ω c-Alc-t-CA が尿糞中で検出され、 ω t-Acid-t-CA が最も多かった。[1R]-シス体投与群ではトランス体投与群よりもエステル開裂された代謝物を生成する割合が少なく、 ω t-Acid-t-CA、 ω t-Alc-t-CA、 ω t-Acid-c-CA 及び ω t-Alc-c-CA が主要代謝物であり、シス体からトランス体へ異性化した代謝物も相当程度検出された。（参照 1、8）

シフェノトリンのラットにおける推定代謝経路を図 2 に示した。

表 14 ¹⁴C 標識 d-T80-シフェノトリンの[1R]-トランス体及び[1S]-シス体のラット単回経口又は皮下投与 2 日後までの尿、糞及び呼気中代謝物 (%) ^a

代謝物		トランス体				シス体			
		経口		皮下		経口		皮下	
		尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
エステル代謝物	t-又は c-cyphenothrin	ND	1.9 - 4.6	0.3	<0.1 - 0.2	ND	4.5 - 8.3	ND	<0.1 - 0.2
	ω c-Acid-c-cyphenothrin	ND	ND	ND	ND	ND	1.3 - 3.1	ND	0.7 - 1.4
	ω t-Acid-c-cyphenothrin	ND	ND	ND	ND	ND	1.9 - 2.2	ND	0.3 - 1.2
	ω c-Alc-c-cyphenothrin	ND	ND	ND	ND	ND	0.9 - 2.1	ND	0.7 - 1.4
	ω t-Alc-c-cyphenothrin	ND	ND	ND	ND	ND	1.4 - 1.6	ND	0.3 - 0.7
	ω t-Acid, 4'-OH-c-cyphenothrin	ND	ND	ND	ND	ND	0.3 - 3.3	ND	0.3 - 2.7
	ω t-Acid, 2-OH(t)-c-cyphenothrin	ND	ND	ND	ND	ND	0.5 - 2.3	ND	0.4 - 1.2
アルコール部分 (¹⁴ C 標識体)	PBald	0.2	ND	0.6	ND	ND	ND	0.7	ND
	PBacid free	5.6	0.5	5.7	0.3	2.9	0.3	4.6	0.4
	PB acid glu.	1.7	ND	0.5	ND	1.4	ND	0.7	ND
	PB acid gly.	0.9	ND	0.8	ND	0.4	ND	0.8	ND
	2'-OH-PBacid free	0.2	ND	0.2	ND	0.3	ND	0.1	ND
	2'-OH-PBacid sul.	0.8	0.1	0.6	0.2	1.2	0.7	0.7	0.5
	4'-OH-PB acid free	2.7	1.8	3.5	1.4	2.1	6.3	2.4	2.8
	4'-OH-PB acid sul.	62.9	0.3	66.2	0.4	33.5	2.0	57.7	1.7
	4'-OH-PB acid glu.	0.4	ND	1.8	ND	0.5	ND	1.4	ND
	小計 (参考)	75.4	2.7	79.9	2.3	42.3	9.3	69.1	5.4

識体 (¹⁴ CN 基標)	SCN ⁻	10.8	0.3	15.9	0.4	7.1	0.7	10.9	0.5
	¹⁴ CO ₂ ^b		1.2		2.5		1.3		1.6
酸部分 (¹⁴ CO 標識体)	<i>t</i> - or <i>c</i> -CA free	0.3	1.0	0.7	0.3	0.2	1.8	1.0	ND
	<i>t</i> - or <i>c</i> -CA glu.	0.4	ND	0.5	ND	0.9	ND	0.7	ND
	ω <i>t</i> -Acid- <i>t</i> -CA	11.9	8.0	14.9	5.4	1.0	1.0	2.7	1.6
	ω <i>c</i> -Acid- <i>t</i> -CA	7.4	4.7	10.0	4.5	ND	ND	ND	1.6
	ω <i>t</i> -Alc- <i>t</i> -CA	3.7	0.6	4.9	0.5	2.7	3.0	4.5	2.6
	ω <i>c</i> -Alc- <i>t</i> -CA	1.8	2.5	3.6	1.7	0.6	ND	1.3	ND
	ω <i>t</i> -Acid- <i>c</i> -CA	ND	ND	ND	ND	5.9	ND	6.1	ND
	ω <i>c</i> -Acid- <i>c</i> -CA	ND	0.3	ND	0.1	0.5	ND	0.3	ND
	ω <i>t</i> -Alc- <i>c</i> -CA	ND	ND	ND	ND	5.7	0.7	9.4	ND
	小計 (参考)	25.5	17.1	34.6	12.5	17.5	6.5	26	5.8
	¹⁴ CO ₂ ^b		0.7		ND		0.2		ND

a : 総投与放射能に対する割合 (3匹の平均値)

b : 呼気中

ND : 未検出

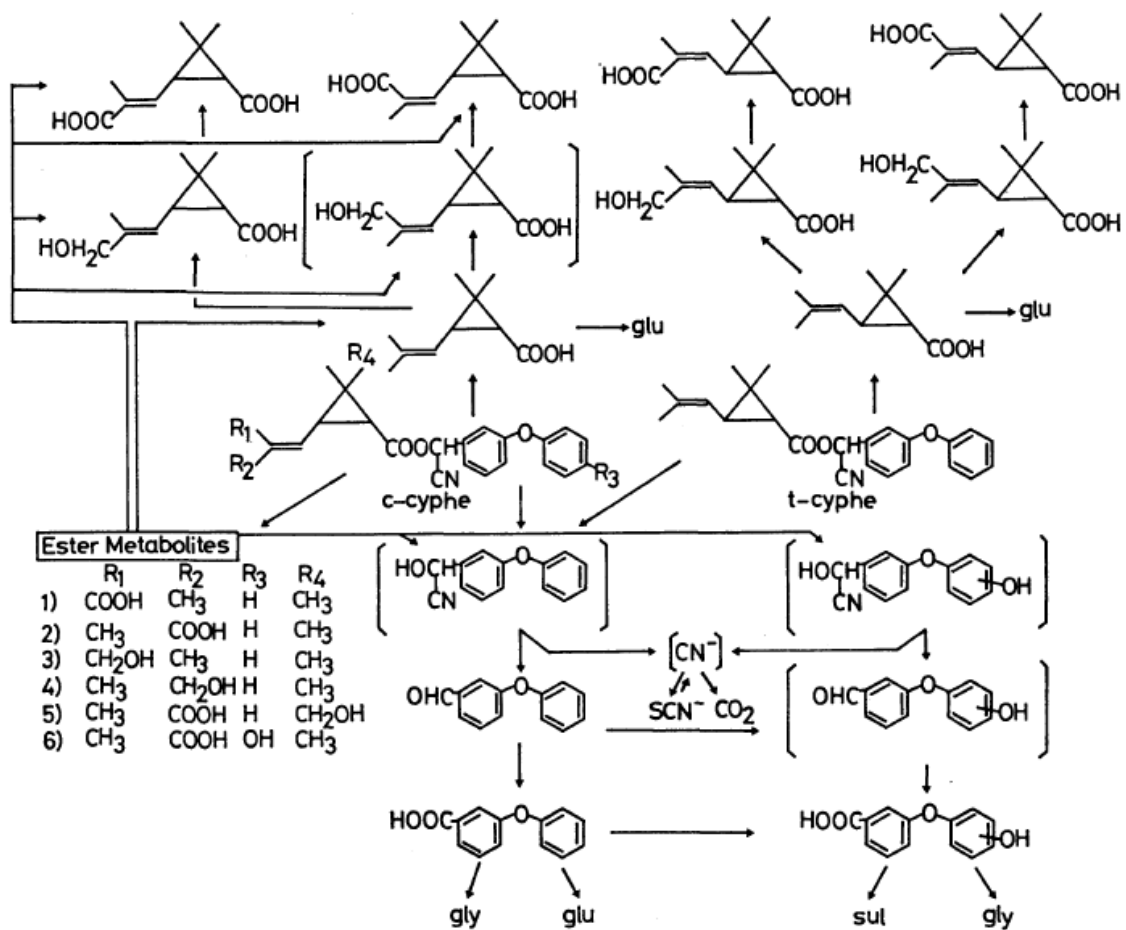


図2 α T80-シフェノトリン ([1R]シス体又は[1R]トランス体) のラットにおける推定代謝経路 (参照8)

(3) 代謝試験 (ラット③、経口投与)

① 単回及び反復投与試験 (低用量又は高用量)

ラット (SD 系、単回/反復投与 : 5/7 週齢、雌雄各 5 匹/群) に、[phen-¹⁴C] *d*-T80-シフェノトリンの(1*R*)-トランス体又は(1*R*)-シス体を単回 (2.5 又は 100 mg/kg 体重) 又は反復経口投与 (各非標識異性体 2.5 mg/kg 体重/日を 14 日間投与し、15 日目に同用量の各標識異性体を投与) して、投与した放射能の大部分が回収された投与後 0~2 日目の尿及び糞の抽出物について標準品を用いて TLC による代謝物分析を行った。

結果を表 15~

表 17 に示した。

糞中の主要代謝物は未変化体で、総投与放射能に対する割合は、(1*R*)-トランス体の 2.5 mg/kg 体重投与群の雌雄でそれぞれ 38.9%及び 39.7%、100 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 59.7%及び 47.9%、2.5 mg/kg 体重の反復投与群でそれぞれ 11.8%及び 16.7%であり、(1*R*)-シス体の 2.5 mg/kg 体重投与群の雌雄でそれぞれ 29.9%及び 53.3%、100 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 62.6%及び 57.7%、2.5 mg/kg 体重の反復投与群でそれぞれ 8%及び 26.8%であった。エステル結合を保持した代謝物は(1*R*)-トランス体投与ではイソブテニル基のトランス-メチルの酸化 (水酸化とカルボキシル化) に由来する 2 種が、(1*R*)-シス体投与ではイソブテニル基のトランス-及びシス-メチルの酸化(水酸化とカルボキシル化) に由来する 4 種とそれらのカルボキシル化と 4'位の水酸化の組み合わせさせた 2 種の計 6 種がみられた。その他糞中では、PBald (3-phenoxybenzaldehyde)、PBacid (3-phenoxybenzoic acid)、PBacid の 2 位又は 4 位の水酸化体、2'-OH-PBacid 又は 4'-OH-PBacid 等がみられた。尿中代謝物の大部分はエステル結合が開裂した化合物で、PBacid 及び 4'-OH-PBacid のフリー体又は抱合体は主要代謝物として尿中に存在し、4'-OH-PBacid sulfate は(1*R*)-トランス体投与で 17.6~50.2%、(1*R*)-シス体投与で 12.3~40.2%を占めた。(参照 9)

表 15 ¹⁴C 標識 *d*-T80-シフェノトリンの(1*R*)-トランス体又は(1*R*)-シス体のラット単回経口投与 (2.5 mg/kg 体重) 後 2 日間の尿・糞中代謝物 (%) ^a

代謝物	% (総投与放射能に対する割合)							
	トランス体				シス体			
	雄		雌		雄		雌	
	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
エステル代謝物								
未変化体	-	39.7	-	38.9	-	53.3	-	29.9
<i>ωc</i> -Acid- <i>c</i> cyphe.	-	-	-	-	-	1.5	-	0.6
<i>ωt</i> -Acid- <i>t(φ)</i> cyphe.	-	0.2	-	0.1	-	0.5	-	0.3
<i>ωc</i> -Alc- <i>c</i> cyphen.	-	-	-	-	-	0.5	-	0.3
<i>ωt</i> -Alc- <i>t(φ)</i> cyphen.	-	0.3	-	0.3	-	1.5	-	1.0
<i>ωc</i> -Acid, 4'-OH- <i>c</i> cyphe.	-	-	-	-	-	0.4	-	0.3
<i>ωt</i> -Acid, 4'-OH- <i>c</i> cyphe.	-	-	-	-	-	0.1	-	0.2
アルコール部分								
PBald	0.0	3.8	0.3	0.7		0.1		0.6
PBacid free	3.7	0.4	1.4	1.1	0.9	0.6	0.7	1.0
PBacid glu.	0.7	-	0.8	-	0.9	-	0.9	-
PBacid gly.	1.6	-	0.7	-	0.5	-	0.2	-
2'-OH-PBacid free	0.1	0.2	0.1	0.2	-	0.5	-	0.9
2'-OH-PBacid sul.	0.3	-	0.3	-	-	-	-	-
4'-OH-PB acid free	0.2	0.4	1.7	2.2	0.4	1.4	1.0	1.7
4'-OH-PB acid sul.	34.9	-	21.0	-	18.7	-	20.8	-
4'-OH-PB acid glu.	0.7	-	0.4	-	-	-	-	-
未同定物	5.8	3.2	15.9	4.7	4.1	5.9	14.5	20.0
未抽出物	-	1.1	-	2.7	-	2.6	-	2.5
合計	48.0	49.3	42.6	50.9	25.5	68.9	38.1	59.2

a : 5 匹の平均値

cyphe. : cyphenothrin

- : 未検出

表 16 ¹⁴C 標識 *d*T80-シフェノトリンの(1*R*)-トランス体又は(1*R*)-シス体の
 ラット単回経口投与 (100 mg/kg 体重) 後 2 日間の尿・糞中代謝物 (%) ^a

代謝物	% (総投与放射能に対する割合)							
	トランス体				シス体			
	雄		雌		雄		雌	
	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
エステル代謝物								
未変化体	-	47.9	-	59.7	-	57.7	-	62.6
<i>ωc</i> -Acid- <i>c</i> yphe.	-	-	-	-	-	0.4	-	0.9
<i>ωt</i> -Acid- <i>t</i> (<i>o</i>) cyphe.	-	0.2	-	0.1	-	0.4	-	0.6
<i>ωc</i> -Alc- <i>c</i> yphe.	-	-	-	-	-	0.6	-	0.3
<i>ωt</i> -Alc- <i>t</i> (<i>o</i>) cyphe.	-	0.4	-	0.4	-	0.8	-	0.8
<i>ωc</i> -Acid, 4'-OH- <i>c</i> yphe.	-	-	-	-	-	0.7	-	1.0
<i>ωt</i> -Acid, 4'-OH- <i>c</i> yphe.	-	-	-	-	-	0.1	-	0.1
アルコール部分								
PBald	0.0	3.5	0.0	0.8		0.1		2.1
PBacid free	2.6	1.0	1.4	0.1	1.3	1.1	1.0	0.5
PBacid glu.	0.4	-	1.0	-	1.0	-	1.7	-
PBacid gly.	1.3	-	1.2	-	0.5	-	0.4	-
2'-OH-PBacid free	0.1	0.3	0.0	0.1	-	0.6	-	0.9
2'-OH-PBacid sul.	0.1	-	0.2	-	-	-	-	-
4'-OH-PB acid free	0.5	1.3	1.2	0.6	0.3	1.5	1.8	0.7
4'-OH-PB acid sul.	28.6	-	17.6	-	13.8	-	12.3	-
4'-OH-PB acid glu.	0.6	-	0.2	-	-	-	-	-
未同定物	5.0	3.3	9.4	2.5	3.7	7.2	3.0	4.2
未抽出物	-	1.2	-	0.8	-	2.2	-	1.5
合計	39.2	59.0	32.1	65.2	20.7	73.6	20.2	76.1

a : 5 匹の平均値

cyphe. : cyphenothrin

- : 未検出

表 17 ^{14}C 標識 $d\text{T80}$ -シフェノトリンの(1*R*)-トランス体又は(1*R*)-シス体のラット反復経口投与 (2.5 mg/kg 体重/日を 15 日) 後 2 日間の尿・糞中代謝物 (%) ^a

代謝物	% (総投与放射能に対する割合)							
	トランス体				シス体			
	雄		雌		雄		雌	
	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
エステル代謝物								
未変化体	-	16.7	-	11.8	-	26.8	-	8.0
$\omega c\text{-Acid-}c\text{yphe.}$	-	-	-	-	-	1.4	-	2.0
$\omega t\text{-Acid-}t(c)\text{yphe.}$	-	0.1	-	0.1	-	0.4	-	0.9
$\omega c\text{-Alc-}c\text{yphen.}$	-	-	-	-	-	0.2	-	0.2
$\omega t\text{-Alc-}t(c)\text{yphen.}$	-	0.1	-	0.2	-	1.2	-	3.7
$\omega c\text{-Acid, }4'\text{-OH-}c\text{yphe.}$	-	-	-	-	-	0.7	-	0.2
$\omega t\text{-Acid, }4'\text{-OH-}c\text{yphe.}$	-	-	-	-	-	0.2	-	0.1
アルコール部分								
PBald	0.0	0.4	0.0	5.0		0.2		3.8
PBacid free	4.8	0.5	3.1	0.3	2.1	0.3	1.6	1.7
PBacid glu.	0.8	-	2.5	-	0.5	-	6.2	-
PBacid gly.	2.5	-	1.3	-	0.8	-	0.7	-
2'-OH-PBacid free	0.0	0.1	0.1	0.1	-	0.6	-	0.7
2'-OH-PBacid sul.	0.1	-	0.1	-	-	-	-	-
4'-OH-PBacid free	0.8	1.4	1.0	1.3	0.7	1.5	1.7	1.3
4'-OH-PBacid sul.	50.2	-	46.9	-	33.6	-	40.2	-
4'-OH-PBacid glu.	3.6	-	0.9	-	-	-	-	-
未同定物	8.5	3.4	16.3	3.3	7.1	13.0	7.5	9.3
未抽出物	-	1.5	-	1.5	-	5.4	-	4.7
合計	71.1	24.1	72.2	23.5	44.6	51.9	57.8	36.6*

a : 5 匹の平均値

cyphe. : cyphenothrin

- : 未検出

* : 原著では一部の数値が欠落しているため表の数値を合計して算出した

② 単回投与後の代謝物量の経時的推移

ラット (SD 系、7 週齢、雄各 5 匹/時点) に、[phen- ^{14}C] $d\text{T80}$ -シフェノトリンの(1*R*)-トランス体又は(1*R*)-シス体を単回経口投与 (2.5 mg/kg 体重) し、投与後 1、2、4、6、8、24 及び 72 時間並びに 19 及び 30 日目に各動物から主要臓器及び残存屍体を採取し、標準品を用いて各組織中の TLC による代謝物分析を行った。

結果を表 18 及び表 19 に示した。

血液、脳、腎臓又は肝臓中においても、尿及び糞中で検出されたいくつかの代謝

物の存在が確認された。PBacid は、血液、肝臓及び腎臓における主要な代謝物で、最高濃度は、(1*R*)-トランス体投与でそれぞれ 0.693、0.420 及び 0.501ppm、(1*R*)-シス体投与では、0.445、0.337 及び 0.314ppm であった。一方、未変化体の ¹⁴C 濃度は(1*R*)-トランス体及び(1*R*)-シス体投与とも投与後早期から低値であった。(参照 9)

表 18 ¹⁴C 標識 *d*-T80-シフェノトリンの(1*R*)-トランス体のラット単回経口投与 (2.5 mg/kg 体重) 後の組織中代謝物濃度

対象 ^a	代謝物	$\mu\text{g } d\text{-T80-シフェノトリン} \cdot \text{eq/g}$					
		投与後時間					
		1	2	4	6	8	24
血液	メタノール抽出						
	<i>t</i> -cyphe.	ND	ND	0.005	0.006	ND	ND
	PBald	ND	ND	ND	0.003	ND	ND
	PBacid	0.280	0.578	0.693	0.327	0.351	0.031
	4'-OH-PBacid sul.	0.056	0.167	0.275	0.148	0.234	ND
	PBacid glu.	0.002	0.003	0.007	0.004	0.007	ND
	4'-OH-PBacid glu.	0.003	0.009	0.011	0.005	0.009	ND
	未同定物	0.024	0.052	0.053	0.028	0.029	0.007
	小計	0.365	0.809	1.04	0.521	0.630	0.063
	未抽出物	0.005	0.027	0.055	0.043	0.039	0.004
合計	0.370	0.836	1.10	0.564	0.669	0.067	
脳	メタノール抽出						
	<i>t</i> -cyphe.	0.003	0.005	0.008	0.004	0.003	ND
	PBacid	ND	ND	ND	ND	0.003	ND
	ωt -Acid- <i>t</i> -cyphe.	ND	ND	0.017	0.022	0.010	ND
	未同定物	0.010	0.012	0.028	0.019	0.018	ND
	小計	0.020	0.032	0.052	0.045	0.033	ND
	未抽出物	ND	ND	0.001	0.001	0.001	ND
	合計	0.021	0.032	0.053	0.046	0.033	<LOD
腎臓	アセトニトリル抽出層						
	<i>t</i> -cyphe.	0.001	0.012	0.010	0.007	0.004	ND
	PBald	0.001	0.005	0.005	0.002	0.001	ND
	PBacid	0.073	0.418	0.501	0.367	0.191	0.019
	ωt -Alc- <i>t</i> -cyphe.	0.04	0.018	0.040	0.025	0.016	0.006
	4'-OH-PBacid	0.001	0.003	0.008	0.018	0.005	ND
	PBacid gly.	0.004	0.017	0.027	0.017	0.012	0.002
	4'-OH-PBacid sul.	0.009	0.068	0.283	0.104	0.104	0.033
	PBacid glu.	0.001	0.003	0.009	0.003	0.003	ND

	4'-OH-PBacid glu.	ND	0.003	0.004	0.003	0.003	ND
	未同定物	0.215	0.052	0.071	0.072	0.304	0.014
	小計	0.309	0.599	0.958	0.618	0.642	0.074
	ヘキサン抽出層	0.043	0.171	0.242	0.279	0.114	0.012
	未抽出物	0.014	0.039	0.031	0.052	0.051	0.020
	合計	0.366	0.809	1.23	0.950	0.807	0.106
肝臓	アセトニトリル抽出層						
	<i>t</i> cyphe.	0.002	0.006	0.006	0.004	0.001	ND
	PBald	0.005	0.013	0.015	0.013	0.007	ND
	PBacid	0.204	0.338	0.419	0.420	0.295	0.031
	ωt -Acid- <i>t</i> cyphe.	0.003	0.013	0.023	0.014	0.008	ND
	2'-OH-PBacid	0.007	0.004	0.003	0.004	0.002	ND
	4'-OH-PBacid	0.006	0.002	0.003	ND	ND	ND
	PBacid gly.	0.002	0.004	0.006	0.005	0.004	ND
	4'-OH-PBacid sul.	0.012	0.031	0.030	0.048	0.037	0.008
	PBacid glu.	ND	ND	0.007	0.007	0.005	ND
	4'-OH-PBacid glu.	ND	ND	0.002	0.004	0.003	ND
	未同定物	0.038	0.079	0.069	0.069	0.049	0.023
	小計	0.277	0.491	0.595	0.590	0.412	0.061
	ヘキサン抽出層	0.034	0.089	0.195	0.123	0.138	0.006
	未抽出物	0.016	0.049	0.066	0.080	0.073	0.016
合計	0.328	0.629	0.857	0.793	0.623	0.083	

a : 各組織はラット 5 匹分をプールして測定試料とした。

ND : 未検出

<LOD : 検出限界未満

表 19 ^{14}C 標識 *d*-T80-シフェノトリンの(1*R*)-シス体の
ラット単回経口投与 (2.5 mg/kg 体重) 後の組織中代謝物濃度

対象 ^a	代謝物	$\mu\text{g } d\text{-T80-シフェノトリン} \cdot \text{eq/g}$					
		投与後時間					
		1	2	4	6	8	24
血液	メタノール抽出						
	<i>c</i> cyphe.	<LOD	<LOD	<LOD	0.003	<LOD	0.003
	PBald	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.001
	PBacid	0.088	0.347	0.405	0.445	0.164	0.234
	ωc -Acid- <i>c</i> cyphe.	<LOD	0.010	0.012	0.012	<LOD	0.006
	ωt -Acid- <i>c</i> cyphe.	<LOD	0.021	0.011	0.011	<LOD	0.001
	4'-OH-PBacid	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.002
	PBacid gly.	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.002
	4'-OH-PBacid sul.	<LOD	0.108	0.190	0.262	0.123	0.151

	2'-OH-PBacid sul.	<LOD	0.014	0.021	0.031	0.010	0.010
	PBacid glu.	0.001	0.003	0.004	0.006	0.003	0.005
	未同定物	0.042	0.035	0.034	0.042	0.035	0.013
	小計	0.131	0.539	0.679	0.815	0.335	0.426
	未抽出物	0.023	0.054	0.100	0.069	0.109	0.014
	合計	0.154	0.594	0.779	0.884	0.444	0.440
脳	メタノール抽出						
	<i>c</i> -cyphe.	0.001	0.011	0.005	0.005	0.004	0.003
	PBacid	0.004	0.015	0.026	0.020	0.010	0.011
	4'-OH-PBacid sul.	0.007	0.005	0.009	0.013	0.010	0.003
	未同定物	0.002	0.015	0.029	0.018	0.019	0.019
	小計	0.015	0.047	0.068	0.056	0.043	0.037
	未抽出物	0.001	0.001	0.001	0.002	0.001	0.001
合計	0.016	0.048	0.069	0.058	0.044	0.038	
腎臓	アセトニトリル抽出層						
	<i>c</i> cyphe.	0.008	0.024	0.011	0.020	0.004	0.005
	PBald	0.006	0.024	0.030	0.007	0.003	0.005
	PBacid	0.063	0.169	0.246	0.314	0.103	0.132
	ωt -Alc- <i>c</i> cyphe.	0.007	0.020	0.042	0.044	0.016	0.030
	PBacid gly.	0.003	0.007	0.022	0.014	0.004	0.010
	4'-OH-PBacid sul.	0.013	0.035	0.268	0.091	0.051	0.126
	2'-OH-PBacid sul.	<LOD	0.002	0.008	0.004	0.003	0.005
	PBacid glu.	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.002	0.005
	未同定物	0.031	0.033	0.060	0.053	0.019	0.050
	小計	0.131	0.315	0.686	0.546	0.205	0.368
	ヘキサン抽出層	0.029	0.163	0.084	0.278	0.143	0.110
	未抽出物	0.005	0.024	0.030	0.086	0.021	0.048
	合計	0.165	0.502	0.800	0.909	0.370	0.526
肝臓	アセトニトリル抽出層						
	<i>c</i> cyphe.	0.007	0.043	0.033	0.013	0.014	0.005
	PBald	0.009	0.023	0.027	0.024	0.010	0.014
	PBacid	0.073	0.201	0.284	0.337	0.130	0.180
	ωc -Acid- <i>c</i> cyphe.	0.005	0.018	0.027	0.025	0.014	0.011
	ωt -Acid- <i>c</i> cyphe.	0.003	0.013	0.015	0.019	0.007	0.004
	ωt -Acid-4'-OH- <i>c</i> cyphe.	<LOD	0.006	0.006	0.005	0.003	0.005
	PBacid gly.	0.004	0.013	0.016	0.018	0.008	0.013
PBacid sul.	0.001	0.009	0.008	0.011	0.004	0.005	

	4'-OH-PBacid sul.	0.005	0.029	0.046	0.098	0.008	0.039
	2'-OH-PBacid sul.	0.001	0.004	0.007	0.014	0.003	0.011
	未同定物	0.028	0.117	0.133	0.137	0.069	0.055
	小計	0.136	0.478	0.603	0.702	0.270	0.342
	ヘキサン抽出層	0.049	0.230	0.266	0.171	0.165	0.135
	未抽出物	0.017	0.055	0.074	0.112	0.074	0.076
	合計	0.202	0.763	0.904	0.985	0.509	0.553

a : 各組織はラット 5 匹分をプールして測定試料とした。

<LOD : 検出限界未満

3. 残留試験

豚を対象とした残留試験は未実施である。

しかし、「*d·d·T*-シフェノトリンを有効成分とする豚舎噴霧剤（カーボジェット、ファームクリン）」は、飼養動物（豚）のオールアウト（全頭搬出）後の空舎においてのみ使用され、新たな豚を入舎させる前には必ず豚舎を水洗することとしており、豚が本製剤に直接ばく露されることはない。なお、本剤使用後に水洗を行った場合の豚舎内部表面から有効成分移行量を測定したところ、最大量でも 0.21 mg/m^2 であった事に加え、本製剤使用後に導入される豚が出荷されるまでにはある程度時間を要することを考慮すると、由来する畜産物に残留するシフェノトリンは限定的と申請者はしている。

なお、「*d·d·T*-シフェノトリンを有効成分とする豚舎噴霧剤（カーボジェット、ファームクリン）」を使用した場合、豚が *d·d·T*-シフェノトリンにばく露される可能性がある上記の量と比較すると、以下（1）及び（2）のラットを用いた残留試験の投与量は高値となると考えられる。

（1）残留試験（ラット①、経口及び皮下投与）

ラット（SD系、雄、週齢不明）に、*d·T80*-シフェノトリンの異性体である[1*R*]-トランス体及び[1*R*]-シス体について3種の ^{14}C 標識体（酸側のカルボニル基の ^{14}CO 標識体、アルコール側ベンジル位の $^{14}\text{C}\alpha$ 標識体及び ^{14}CN 標識体）を作製し、それぞれの懸濁液⁷を単回経口投与又は皮下投与（被験物質投与量として $1.7\sim 3.3 \text{ mg/kg}$ 体重相当）し、投与7日後に、動物をと殺して諸臓器・組織を採取し、各組織中の放射能をLSCで測定した。

結果を表20に示した。

組織中放射能濃度は、 ^{14}CO 標識及び $^{14}\text{C}\alpha$ 標識 *d·T80*-シフェノトリンの[1*R*]-トランス体及び[1*R*]-シス体の単回経口投与及び皮下投与7日後において、比較的高値を示した脂肪組織を除き、いずれの組織でも低値を示した。一方、 ^{14}CN 標識体ではいずれの組織においても放射能濃度が比較的高く、特に被毛、皮膚、胃、胃内容物及び血液で比較的高値を示し、脂肪は他の標識体と同程度であった。3標識体とも経口及び皮下投与間で各組織中放射能濃度に顕著な差はみられなかった。（参照1、8）

⁷ 溶媒：10% Tween 80

表 20 ^{14}C 標識 d -T80-シフェノトリンの[1*R*]-トランス体及び[1*R*]-シス体の
 ラット単回経口又は皮下投与における投与 7 日後の組織中放射能濃度 (ng
 eq/g) ^a

測定 対象	$^{14}\text{C}\text{O}$ 標識体				$^{14}\text{C}\square$ 標識体				$^{14}\text{C}\text{N}$ 標識体			
	トランス体		シス体		トランス体		シス体		トランス体		シス体	
	経口	皮下	経口	皮下	経口	皮下	経口	皮下	経口	皮下	経口	皮下
副腎	9	16	13	5	5	6	10	7	325	403	176	520
血液	<3	3	7	6	4	4	5	6	742	687	913	767
骨	<3	<3	<3	<3	<3	4	<3	4	357	273	191	302
脳	<3	<3	<3	<3	<3	<3	<3	<3	41	34	23	43
盲腸	<3	6	10	37	<3	4	<3	7	112	50	61	81
脂肪	32	26	107	100	73	59	264	113	109	119	245	159
被毛	21	15	11	3	8	89	14	48	3033	3870	1399	4535
心臓	<3	<3	8	12	<3	<3	<3	<3	225	210	160	296
腸	8	5	<3	26	<3	<3	5	6	315	46	243	139
腸内 内容物	20	54	5	61	<3	<3	<3	6	531	381	455	649
腎臓	3	3	12	10	6	10	6	8	421	397	334	399
肝臓	8	4	84	68	8	6	8	8	360	333	216	382
肺	<3	<3	4	<3	<3	<3	<3	<3	475	498	336	607
筋肉	<3	<3	<3	<3	<3	<3	<3	<3	130	110	82	121
膵臓	<3	<3	3	4	<3	<3	<3	<3	324	333	224	374
坐骨 神経	<3	<3	4	5	5	7	8	12	404	106	321	445
皮膚	<3	<3	3	<3	<3	6	4	12	1026	1238	617	920
脊髄	<3	<3	<3	<3	<3	<3	<3	<3	49	114	33	52
脾臓	<3	<3	3	<3	<3	<3	<3	<3	328	325	237	341
胃	<3	<3	4	9	<3	<3	<3	4	2288	1694	1157	1606
胃内 内容物	<3	8	<3	16	<3	5	<3	<3	6188	3748	2599	4867
精巣	<3	<3	<3	<3	<3	<3	<3	<3	291	244	186	272

a : 3 匹の平均値 ($^{14}\text{C}\text{N}$ 標識体の皮下投与は 2 例の平均値)

<3 : 検出限界 (3 ng eq/g) 未満

(2) 残留試験 (ラット②、経口投与)

① 単回及び反復投与試験 (低用量又は高用量)

ラット (SD 系、単回/反復投与 : 5/7 週齢、雌雄各 5 匹/群) に、[phen- ^{14}C] d -T80-シフェノトリンの(1*R*)-トランス体又は(1*R*)-シス体を単回 (2.5 又は 100 mg/kg 体重) 又は反復経口投与 (各非標識異性体 2.5 mg/kg 体重/日を 14 日間投与し、15 日

目に同用量の各標識異性体を投与)して、投与終了後7日目に各動物から主要臓器及び残存屍体を採取し、各組織中の放射能のLSCで測定した。

結果を表21及び表22に示した。

(1*R*)-トランス体又は(1*R*)-シス体投与7日後の組織中残留放射能はいずれの組織もおおむね低値であった。脂肪では比較的高い残留を示し、2.5 mg/kg 体重の単回又は反復投与で56~213ppb、100 mg/kg 体重の単回投与では1.2~5.09ppmを示したが、その他の組織では2.5 mg/kg 体重の単回又は反復投与で13ppb以下、100 mg/kg 体重の単回投与で0.52ppm以下であった。顕著な性差はみられなかった。(参照9)

表21 ¹⁴C標識 *d*-T80-シフェノトリンの(1*R*)-トランス体又は(1*R*)-シス体のラット経口投与(2.5 mg/kg 体重)における最終投与7日後の組織中残留放射能^a

対象組織	投与回数	ng <i>d</i> -T80-シフェノトリン・eq/g			
		雄		雄	
		トランス体	シス体	トランス体	シス体
副腎	単回	9 ^b	<14	12 ± 6.9 ^d	<7
	15日間反復	<8	8 ^b	9 ^b	<7
血液	単回	3 ^b	<LOD	3 ^b	<LOD
	15日間反復	<LOD	<LOD	2 ^b	2 ± 0.3 ^d
骨	単回	4 ^b	<LOD	5 ^b	<LOD
	15日間反復	<LOD	<LOD	<LOD	7 ± 7.3
脳	単回	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	15日間反復	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
盲腸	単回	<LOD	4	2 ± 0.1 ^e	<LOD
	15日間反復	5 ^b	<LOD	5 ± 3.6	5 ± 3.2 ^c
屍体	単回	8 ± 3.8 ^d	3 ± 1.5	8 ± 6.5	6 ± 2.2
	15日間反復	6 ± 0.6	11 ± 4.4	6 ± 0.2	9 ± 2.6
脂肪	単回	89 ± 59.3	56 ± 23.7	100 ± 46.6	77 ± 44.5
	15日間反復	213 ± 102.7	158 ± 27.0	139 ± 65.0	190 ± 63.1
心臓	単回	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	15日間反復	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
腸	単回	4 ± 2.8 ^e	2 ± 0.7 ^e	6 ± 4.2 ^d	3 ^b
	15日間反復	8 ± 3.3	7 ± 2.6	9 ± 3.7	8 ± 2.9
腸内容物	単回	2 ^b	2 ± 0.7	5 ± 5.3 ^c	3 ± 1.3 ^d
	15日間反復	3 ± 2.3	4 ± 1.1	8 ± 6.5 ^c	7 ± 2.2
腎臓	単回	5 ± 1.6 ^d	2 ± 0.2 ^e	4 ± 2.1	3 ± 0.8
	15日間反復	5 ± 0.4	4 ± 1.5	6 ± 1.4	5 ± 0.8
肝臓	単回	4 ± 1.4 ^c	3 ± 0.8	5 ± 1.9	5 ± 1.3
	15日間反復	13 ± 12.0	6 ± 1.1	11 ± 1.5	11 ± 1.8

肺	単回	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	15日間反復	2 ^b	2 ^b	3 ± 0.4 ^e	<LOD
筋肉	単回	5 ^b	<LOD	<LOD	<LOD
	15日間反復	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
卵巣	単回	-	-	<5	3 ^b
	15日間反復	-	-	13 ± 1.6	7 ± 2.9
膵臓	単回	8 ± 0.9 ^e	<LOD	5 ^b	<4
	15日間反復	7 ^b	7 ± 2.6 ^d	5 ± 1.4	3 ^b
皮膚	単回	3 ± 1.7 ^d	4 ± 1.6	4 ± 2.3	5 ± 2.0
	15日間反復	4 ± 1.8 ^c	5 ± 0.6	8 ± 3.6	6 ± 2.0
脾臓	単回	7 ^b	<LOD	<LOD	<LOD
	15日間反復	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
胃	単回	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	15日間反復	<LOD	2 ± 0.3 ^d	4 ± 0.3 ^d	5 ± 1.6
胃内容物	単回	<LOD	<LOD	<LOD	3 ± 0.5 ^e
	15日間反復	<LOD	<LOD	3 ^b	4 ± 1.5
精巣	単回	<LOD	<LOD	-	-
	15日間反復	<LOD	7 ^b	-	-
子宮	単回	-	-	<3	<LOD
	15日間反復	-	-	7 ± 3.6	10 ^b

a : 5匹の平均値 ± 標準偏差

b : 1匹の値

c : 4匹の平均値 ± 標準偏差

d : 3匹の平均値 ± 標準偏差

e : 2匹の平均値 ± 標準偏差

<LOD : 検出限界 (2 ng/ d-T80-シフェノトリン・eq/g) 未満

表 22 ¹⁴C 標識 d-T80-シフェノトリンの(1*R*)-トランス体又は(1*R*)-シス体のラット単回経口投与 (100 mg/kg 体重) における投与 7 日後の組織中残留放射能

対象組織	ng/ d-T80-シフェノトリン・eq/g			
	雄	雌	雄	雌
	トランス体	シス体	トランス体	シス体
副腎	<400	<330	<340	<260
血液	<80	<70	<80	<90
骨	<70	<70	<70	<80
脳	<80	<70	<80	<70
盲腸	100 ^b	100 ^b	<80	190 ± 11 ^e
屍体	170 ± 76	210 ± 56	120 ^b	180 ± 112
脂肪	2850 ± 1387	5090 ± 2268	1200 ± 634	3470 ± 1478
心臓	<70	<70	<80	<80

腸	140 ± 82 ^e	170 ± 13 ^e	140 ± 73 ^e	150 ± 19 ^c
腸内容物	180 ± 90 ^d	220 ± 149	130 ^b	180 ± 123
腎臓	100 ± 31 ^c	110 ± 2 ^c	90 ± 12 ^d	110 ± 41 ^c
肝臓	190 ± 67	180 ± 55	170 ± 35 ^c	150 ± 61
肺	<80	<70	<80	<70
筋肉	<80	<70	<80	<70
卵巣	-	-	180 ± 54 ^c	210 ± 32 ^d
膀胱	130 ± 39 ^d	400 ± 94 ^c	<70	520 ± 370 ^e
皮膚	160 ± 103 ^e	180 ± 30 ^c	<80	190 ± 114 ^d
脾臓	<80	<70	<80	<80
胃	<80	<70	<70	100 ^b
胃内容物	140 ^b	180 ^b	<70	<70
精巣	<70	<80	-	-
子宮	-	-	<90	<90

a : 5 匹の平均値 ± 標準偏差

b : 1 匹の値

c : 4 匹の平均値 ± 標準偏差

d : 3 匹の平均値 ± 標準偏差

e : 2 匹の平均値 ± 標準偏差

② 単回投与後の代謝物量の経時的推移

ラット (SD 系、7 週齢、雄各 5 匹/時点) に、[phen-¹⁴C] *d*¹T80-シフェノトリンの (1*R*)-トランス体又は (1*R*)-シス体を単回経口投与 (2.5 mg/kg 体重) し、投与後 1、2、4、6、8、24 及び 72 時間、19 及び 30 日目に各動物から主要臓器及び残存屍体を採取して各組織中の放射能を LSC で測定すると共に、標準品を用いて TLC による代謝物分析を行った。

結果は表 11、表 12、表 18 及び表 19 に示した。

血液、脳、腎臓及び肝臓中において、尿及び糞中で検出されたいくつかの代謝物の存在が確認された。PBacid は、血液、肝臓及び腎臓における主要な代謝物で、最高濃度は、(1*R*)-トランス体投与でそれぞれ 0.693、0.420 及び 0.501ppm、(1*R*)-シス体投与では、0.445、0.337 及び 0.314ppm であった。一方、未変化体については、(1*R*)-トランス体投与群及び(1*R*)-シス体投与群いずれも投与後早期から低値であった。(参照 9)

4. 遺伝毒性試験

d-T80-シフェノトリンの遺伝毒性試験結果を表 23 に示した。

表 23 *d*-T80-シフェノトリンの遺伝毒性試験結果

検査項目	試験対象	用量	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>urvA</i>	10~5000 µg/plate (±S9)	陰性 (参照10)
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵 巣 (CHO) 細胞	短時間 (2 時間) 処理 150、250 µg/mL (+S9) 150~400 µg/mL (+S9) 200~400 µg/mL (+S9) 連続 (17.2 時間) 処理 12.6~40.0 µg/mL (-S9)	陰性 (参照11)
	姉妹染色分 体交換試験	チャイニーズハムスター卵 巣 (CHO) 細胞	実験 1 10 ⁻⁶ ~10 ⁻³ mol/L (±S9) 実験 2 10 ⁻⁵ ~3×10 ⁻⁴ mol/L (±S9)	陰性 (参照12)
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス骨髄細胞 (ICR 系、7 ~8 週齢、雄)	単回腹腔内投与 200、400 及び 800 mg/kg 体重：投与 24 時間後観察 800 mg/kg 体重：投与 24、48 及び 72 時間後観察	陰性 (参照13)

食品安全委員会動物用医薬品専門委員会は、*d*-T80-シフェノトリンは上記の *in vitro* 及び *in vivo* 試験においていずれも陰性を示したことから遺伝毒性はないと考えた。

d・*d*-T-シフェノトリンの遺伝毒性試験は未実施であるが、表 1 に記載されている通り、*d*-T80-シフェノトリンは、*d*・*d*-T-シフェノトリンの主成分である(1*R*)-トランス-*S* 体を、異性体成分比として *d*・*d*-T-シフェノトリンのおよそ半分程度、また *d*・*d*-T-シフェノトリンと同様の複数の異性体を含有している。従って、*d*・*d*-T-シフェノトリンについても生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えた。

5. 急性毒性試験

シフェノトリン (*d*-T80-シフェノトリン、*d*・*d*-T-シフェノトリン及びシフェノトリン異性体を含む) の急性毒性試験結果を表 24 に示した。

マウスを用いた主要 4 異性体((1*R*)-トランス-*S* 体、(1*R*)-トランス-*R* 体、(1*R*)-シス-*S* 体及び(1*R*)-シス-*R* 体)の経口投与試験の結果から、*R* 体の毒性は *S* 体と比較して弱く、シフェノトリンの毒性は *S* 体に起因することが示唆された。一部のラットの経口試験を除いて、マウス及びラットの経口及び経皮投与試験の結果から、*d*・*d*

T-シフェノトリンの急性毒性は *d*-T80-シフェノトリンのおよそ 2 倍程度強かった。ラットの *d*-T80-シフェノトリン経口投与試験の一つが *d*・*d*-T-シフェノトリンに比べて LD₅₀ が低かったが、投与溶媒が他の経口投与試験の溶媒と異なっていたため、単純な比較は困難であると考えられた。

表 24 *d*-T80-シフェノトリン及び *d*・*d*-T-シフェノトリンの急性毒性

投与経路	動物種	系統	被験物質	LD ₅₀ (mg/kg) 又は LC ₅₀ (mg/m ³) *		所見	
				雄	雌		
				経口	マウス		
			<i>d</i> ・ <i>d</i> -T-シフェノトリン (溶媒：0.5%メチルセルロース水溶液)	140 (95 ~ 206)	110 (69~175)	自発運動減少、振戦、失調性歩行、呼吸不規則、流涎等 死亡動物の胃及び小腸に褐色液貯留	
		ICR	(1 <i>R</i>)-トランス- <i>S</i> 体 (溶媒：0.5%メチルセルロース水溶液)	180 (129 ~ 252)	110 (77~157)	自発運動減少、振戦、失調性歩行および呼吸不規則 死亡動物の胃に褐色点、胃および小腸に褐色液貯留	(参照 15)
		ICR	(1 <i>R</i>)-トランス- <i>R</i> 体 (溶媒：0.5%メチルセルロース水溶液)	>2000	>2000	所見なし	(参照 16)
		ICR	(1 <i>R</i>)-シス- <i>S</i> 体 (溶媒：0.5%メチルセルロース水溶液)	124 (100 ~ 153)	131 (97~178)	自発運動減少、振戦、失調性歩行および呼吸不規則 死亡動物の胃に褐色液貯留	(参照 17)

		ICR	(1 <i>R</i>) - シス - <i>R</i> 体) (溶媒：0.5%メチルセルロース水溶液)	>2000	>2000	所見なし	(参照18)
	ラット	SD	<i>d</i> -T-80-シフェトリン (溶媒：コーンオイル)	318 (219 ~463)	419 (281 ~624)	筋細動、振戦、自発運動減少、運動失調、四肢麻痺、不整呼吸、過呼吸、呼吸困難	(参照19)
<i>d</i> -T-80-シフェトリン (溶媒：0.5%メチルセルロース水溶液)			2800 ~5600	2570(1480 ~4450)	自発運動減少、腹臥、振戦、失調性歩行、呼吸不規則、流涎、尿失禁 体重の減少または増加抑制（投与1日後） 死亡動物の胃に褐色点、褐色液貯留	(参照20)	
<i>d</i> ・ <i>d</i> -T-シフェトリン (溶媒：0.5%メチルセルロース水溶液)			1080 (631 ~1840)	1250 (597 ~2610)	自発運動減少、腹臥、振戦、失調性歩行、呼吸不規則、流涎 体重の減少または増加抑制（投与1日後） 死亡動物の胃に褐色点、褐色液貯留		
経皮	マウス	ICR	<i>d</i> -T-80-シフェトリン (溶媒：コーンオイル)	約4000	2000 ~4000	振戦、自発運動増加、自発運動減少、失調性歩行、呼吸不規則 死亡動物の胃及び小腸に褐色液貯留	(参照21)
			<i>d</i> ・ <i>d</i> -T-シフェトリン (溶媒：コーンオイル)	約2000	1000 ~2000	振戦、自発運動増加、自発運動減少、失調性歩行、呼吸不規則 死亡動物の胃及び小腸に褐色液貯留	
	ラット	SD	<i>d</i> -T-80-シフェトリン (溶媒：コーンオイル)	>5000	>5000	症状なし	(参照22)
			<i>d</i> -T-80-シフェトリン (溶媒：コーンオイル)	>4000	>4000	振戦 体重減少（投与1日後）	(参照23)

			<i>d</i> · <i>d</i> -T-シフェトリン (溶媒:コーンオイル)	>2000	>2000	振戦 体重減少 (投与 1 日後)	
吸入	マウス	ICR	<i>d</i> -T-80-シフェトリン (溶媒:脱臭ケロシン溶液)	840	570	呼吸促進、流涎、興奮、 筋攣縮、歩行失調、振 戦、痙攣、呼吸深大	(参照 24)
	ラット	SD	<i>d</i> -T-80-シフェトリン (溶媒:脱臭ケロシン溶液)	>1850	>1850	呼吸促進、軽度の流涎、 呼吸深大、軽度の尿失 禁、筋攣縮、振戦 体重増加抑制	

* : ()内は 95%信頼限界

6. 亜急性毒性試験

(1) 5週間亜急性毒性試験（マウス①、混餌投与）＜参考資料⁸＞

マウス（B6C3F₁系、5週齢、入荷時体重：12～18g（雄）及び11～16g（雌）、雌雄各10匹/群）に、*d*-T80-シフェノトリンを5週間混餌投与（*d*-T80-シフェノトリンとして0、50、150、500又は750ppm：平均検体摂取量は表25参照）し、一般状態観察、体重、摂餌量及び摂水量測定、剖検並びに臓器重量測定を行った。

表 25 5週間亜急性毒性試験（マウス①）の平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）^a

	50ppm	150ppm	500ppm	750ppm
雄	10.5	32.0	106.7	155.2
雌	13.7	40.5	130.8	193.1

a:各群における1～5週の各週の平均検体摂取量の平均値

雌雄とも最高用量である750ppm（雄：155.2 mg/kg 体重/日相当、193.1 mg/kg 体重/日相当）まで、毒性所見はみられなかった。（参照25）

(2) 13週間亜急性毒性試験（マウス②、混餌投与）

マウス（B6C3F₁系、4～5週齢、入荷時体重：12～19g（雄）及び12～16g（雌）、雌雄各10匹/群）に、*d*-T80-シフェノトリンを13週間混餌投与（*d*-T80-シフェノトリンとして0、250、500、1000又は2000ppm：平均検体摂取量は表26参照）し、一般状態観察、体重、摂餌量及び摂水量測定、眼科検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学検査、剖検、臓器重量測定並びに病理組織学的検査を行った。

表 26 13週間亜急性毒性試験（マウス②）の平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）^a

	250ppm	500ppm	1000ppm	2000ppm
雄	44.3	86.0	172.6	356.0
雌	57.6	113.5	223.9	466.0

a:各群における1～13週の各週の平均検体摂取量の平均値

毒性所見を表27に示した。

2000ppm投与群の雌雄各4例が投与開始から24時間後までに死亡した。

摂餌量、摂水量、眼科検査、血液検査、血液生化学検査、尿検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査において被験物質投与に起因すると考えられる毒性影響はみられなかった。（参照26）

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、1000ppm以上の投与群の雌雄で過敏（外的刺激に対する反応性亢進）又は尾の痙攣がみられたことから、NOAELは雌雄とも500ppm（雄：86 mg/kg 体重/日相当、雌：113.5 mg/kg 体重/日相当）と判断した。

⁸ 用量設定試験であり、検査項目が不十分であることから参考資料とした。

表 27 *d*-T80-シフェノトリンのマウス 13 週間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量 (ppm)	雄	雌
2000	死亡 (4 例) ^a 尾の痙攣 ^b 、振戦 (軽度) ^b 体重増加抑制	死亡 (4 例) ^a
1000 以上	過敏 ^c	過敏 ^c 、尾の痙攣 ^b
500 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

a: 投与開始後 24 時間以内

b: 投与開始後第 1 週

c: 投与開始後第 1~2 週

(3) 5 週間亜急性毒性試験 (ラット①、混餌投与)

ラット (CD 系、5~6 週齢、体重: 118~176 g、雌雄各 10 匹/群) に、*d*·*d*-T-シフェノトリン又は *d*-T80-シフェノトリンを 5 週間混餌投与 (*d*·*d*-T-シフェノトリンとして 0、50、150、500 又は 1000ppm、*d*-T80-シフェノトリンとして 2000ppm: 平均検体摂取量は表 28 参照) し、一般状態観察、体重及び摂餌量測定、眼科検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学検査、剖検、臓器重量測定並びに病理組織学的検査を行った。

表 28 5 週間亜急性毒性試験 (ラット①) の平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) ^c

	50ppm ^a	150ppm ^a	500ppm ^a	1000ppm ^a	2000ppm ^b
雄	5.4	16.1	54.3	106.6	219.6
雌	5.5	17.1	56.5	118.4	222.8

a: *d*·*d*-T-シフェノトリン

b: *d*-T80-シフェノトリン

c: 各群における 1~5 週の各週の平均検体摂取量の平均値

毒性所見を表 29 に示した。

死亡はみられず、眼科検査、尿検査、臓器重量測定、血液学的検査、血液生化学検査、剖検及び病理組織学的検査において被験物質投与の影響はみられなかった。*d*·*d*-T-シフェノトリン投与群における血液学的検査では、50ppm 以上の投与群の雌雄 (150ppm 投与群の雌を除く) において PT の延長、1000 ppm 投与群の雄及び 150ppm 以上の群の雌において PCV の低値並びに 150ppm 以上の群の雌において MCV、MCH 又は MCHC の変動がみられ、血液生化学検査では、500ppm 以上の群の雄において LDH の低値がみられたが、これらは背景データと比較して軽度の変動であり、関連する他の検査に異常がみられなかったことから毒性学的意義の無い変化と考えられた。50ppm 以上の投与群の雌雄でみられた Butyryl-ChE 活性高値は被験物質投与に関連する変化であるが毒性学的意義は不明であった。*d*-T80-シフェノトリンの 2000ppm 投与群の雌でみられた TG 高値並びに TP 及び ALB の低値は雄ではみられず、肝臓において重量の変動及び組織学的変化がみられないこ

とから毒性学的意義の無い変化と考えられた。病理組織学的検査で *d·d·T*-シフェノトリンの 1000ppm 投与群の雌及び *d·T80*-シフェノトリンの 2000ppm 投与群の雌雄にみられた膵臓外分泌細胞のアポトーシスの発現頻度増加は、背景データの発現頻度が広範囲の変動を示していることから、毒性学的意義の無い変化と考えられた。*d·d·T*-シフェノトリンの 1000 ppm 投与群と *d·T80*-シフェノトリンの 2000 ppm 投与群でみられた毒性所見は質的に同等であった。(参照 1、27)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、*d·d·T*-シフェノトリンの 1000ppm 投与群の雌雄で振戦及び飼料効率低値、雄で体重増加抑制及び摂餌量低値、雌で体重増加抑制傾向がみられたことから、NOAEL は雌雄とも 500 ppm (雄: 54.3 mg/kg 体重/日相当、雌: 56.5 mg/kg 体重/日相当) と判断した。

表 29 *d·d·T*-シフェノトリン及び *d·T80*-シフェノトリンのラット 5 週間混餌投与試験①における毒性所見

被験物質	投与量 (ppm)	所見	
		雄	雌
<i>d·T80</i> -シフェノトリン	2000	振戦 ^a	振戦 ^a
		体重増加抑制 ^a 、摂餌量低値 ^c 、飼料効率低値 ^a	体重増加抑制 ^b 、飼料効率低値 ^a
<i>d·d·T</i> -シフェノトリン	1000	振戦 ^a 体重増加抑制 ^a 、摂餌量低値 ^d 、飼料効率低値 ^a	振戦 ^a 、 体重増加抑制傾向 飼料効率低値 ^a
	500 以下	毒性影響なし	毒性影響なし

a: 投与 1 週目のみ発現

b: 投与 3 日のみ

c: 投与 2 週目まで

(4) 5 週間亜急性毒性試験 (ラット②、混餌投与) <参考資料⁹>

ラット (SD 系、5 週齢、体重: 雄 111~149 g、雌 100~132 g、雌雄各 16 匹/群) に、*d·d·T*-シフェノトリン又は *d·T80*-シフェノトリンを 5 週間混餌投与 (*d·d·T*-シフェノトリンとして 0、50、150、500 又は 1000ppm、*d·T80*-シフェノトリンとして 2000ppm: 平均検体摂取量は表 30 参照) し、一般状態観察、体重及び摂餌量測定、血液学的検査 (血小板数、PT 及び APTT 時間、フィブリノーゲン量及び FDP 測定)、血液生化学検査 (Butyryl-ChE 測定) 並びに剖検を行った。

⁹ (1) でみられた Butyryl-ChE 及び血液凝固系への影響の再現性の確認のための試験であり、検査項目が不十分であることから参考資料とした。

表 30 5 週間亜急性毒性試験（ラット②）の平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）

	50ppm ^a	150ppm ^a	500ppm ^a	1000ppm ^a	2000ppm ^b
雄	4.4	13.3	44.8	90.0	184.8
雌	4.5	13.8	45.3	91.2	183.5

a: *d·d*-T-シフェノトリン

b: *d*-T80-シフェノトリン

毒性所見を表 31 に示した。

d-T80-シフェノトリンの 2000ppm 投与群では雌雄各 2 匹の死亡がみられたが、*d·d*-T-シフェノトリン投与群で死亡はみられなかった。剖検では特記すべき所見はみられなかった。Butyryl-ChE 及び血液凝固系パラメーターの変動はみられず *d·d*-T-シフェノトリンの 50ppm 及び 150ppm 投与群の雌でみられたフィブリノーゲン量高値は用量依存性のない変化であることから投与による影響ではないと判断された。*d*-T80-シフェノトリンの 2000ppm 投与群の雄でみられた血小板数低値は、生理的変動の範囲内であり毒性学的意義の無い変化と考えられた。

d-T80-シフェノトリンの 2000ppm 投与群及び *d·d*-T-シフェノトリンの 1000ppm 投与群において、振戦及び過敏の発現並びに体重及び摂餌量への影響がみられ、前述した II. 1. (1) の試験とおおむね同質の所見が再現された。一方、Butyryl-ChE 及び血液凝固系の変動に再現性はみられなかった。(参照 1、28)

表 31 *d·d*-T-シフェノトリン及び *d*-T80-シフェノトリンのラット 5 週間混餌投与試験②における毒性所見

被験物質	投与量 (ppm)	所見	
		雄	雌
<i>d</i> -T80-シフェノトリン	2000	死亡 (2 例) 振戦、過敏、立毛 ^a 、失調性歩行 ^b 体重低値、体重増加抑制 ^c 、総体重増加量低値、摂餌量低値、飼料効率低値	死亡 (2 例) 振戦、過敏 体重低値、体重増加抑制 ^c 、総体重増加量低値、摂餌量低値、飼料効率低値 ^c 、
<i>d·d</i> -T-シフェノトリン	1000	振戦、過敏 体重低値、体重増加抑制 ^c 、総体重増加量低値、摂餌量低値 ^c 、飼料効率低値 ^c	振戦、過敏 体重低値、体重増加抑制 ^c 、摂餌量低値 ^c 、飼料効率低値 ^c
	500 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

a: 投与 4 週目以降

b: 投与 5 週目以降

c: 投与初期

(5) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット③、混餌投与)

ラット (F344 系、5 週齢、入荷時体重 : 52~72 g (雄)、49~67 g (雌)、雌雄各 10 匹/群) に、*d*-T80-シフェノトリンを 13 週間混餌投与 (*d*-T80-シフェノトリンとして 0、100、300、1000 又は 2000ppm : 平均検体摂取量は表 32 参照) し、一般状態観察、体重、摂餌量及び摂水量測定、眼科検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学検査、剖検、臓器重量測定並びに病理組織学的検査を行った。

表 32 13 週間亜急性毒性試験 (ラット③) の平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) ^a

	100ppm	300ppm	1000ppm	2000ppm
雄	7.6	23.1	68.3	256.8 ^b
雌	9.2	27.2	87.9	214.8

a:各群における 1~13 週の各週の平均検体摂取量の平均値

b:6 週目までに群内の動物全てがと殺または死亡のため、1~5 週の各週の平均検体摂取量の平均値

毒性所見を表 33 に示した。

摂水量、眼科検査及び尿検査において被験物質投与に起因すると考えられる毒性影響はみられなかった。

2000ppm 投与群の雄全例が投与第 6 週までに、雌 4 例が投与第 7 週までに死亡又は切迫殺となった。血液学的検査では、100ppm 以上の投与群の雄においてリンパ球数低値がみられた。血液生化学検査では、300 ppm 以上の投与群の雄及び 1000ppm 以上の投与群の雌において T-Chol 低値、300 ppm 以上の投与群の雄において ALB 高値みられ、1000ppm 以上の投与群の雌雄において Urea 高値がみられた。(参照29)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、1000ppm 以上の投与群の雌雄で、過敏 (外的刺激に対する反応性亢進) や振戦の発現がみられたことから、NOAEL は雌雄とも 300ppm (雄 : 23.1 mg/kg 体重/日相当、雌 : 27.2 mg/kg 体重/日相当) と判断した。

表 33 *d*-T80-シフェノトリンのラット 13 週間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量 (ppm)	雄	雌
2000	死亡又は切迫殺 (全 10 例) 後肢外側変位、被毛汚染 (尿生殖器部分)、流涎、尾の異常 ^a 体重増加抑制 摂餌量低値 (投与第 2~4 週) 肝臓 : 小葉中心性壊死 尾 : 潰瘍、棘融解、壊死、うっ血、蜂巢炎、出血又は痂皮	死亡又は切迫殺 (4 例) 後肢外側変位、被毛汚染 (尿生殖器部分)、流涎、尾の異常 ^a 体重増加抑制、飼料効率低値 リンパ球数高値 ALP、ALT、AST 及び P の高値 Glu 及び Ca の低値 副腎絶対及び相対重量高値 肝臓相対重量高値 尾 : 潰瘍、棘融解、壊死、うっ血、蜂

		巢炎、出血又は痂皮
1000 以上	過敏、振戦、被毛汚染（顔面）、立毛 摂餌量低値（投与第 1 週）	過敏、振戦、立毛 摂餌量低値（投与第 1 週）
300 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

a：痂皮、擦過、変色、うっ血又は尾端欠損

(6) 4 週間亜急性毒性試験（イヌ①、経口投与）

イヌ（ビーグル、27～31 週齢、体重：雄 11.1～12.0 kg、雌 8.5～11.0 kg、雌雄各 1 匹/群）に、*d*-T80-シフェノトリンを充填したゼラチンカプセルを 4 週間反復経口投与（10、100 又は 300 mg/kg 体重/日）し、一般状態観察、体重、摂餌量及び摂水量測定、尿検査、血液学的検査、血液生化学検査、獣医学的検査、神経学的検査、剖検並びに臓器重量測定を行った。

毒性所見を表 34 に示した。

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査で投薬の影響はみられなかった。100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄がそれぞれ投与 25 日目及び 7 日目に、300 mg/kg 体重/日投与群の雌雄がそれぞれ投与 26 日目及び 2 日目に、状態悪化により切迫殺された。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で神経症状（流涎、振戦、散瞳、運動失調等）の発現がみられたことから、LOAEL は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日と判断した。（参照30）

表 34 *d*-T80-シフェノトリンのイヌ 4 週間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
300	呼吸促拍 咽頭反射消失 UN 高値	痙攣、衰弱 咽頭反射低下、瞬目反射低下 肺相対及び絶対重量高値 肺充血
100 以上	切迫殺 運動失調、歩行困難、振戦、嘔吐、 強直歩様 ^a 、不穏 ^a 、眼瞼痙攣、散瞳、 痙攣 ^a 、衰弱、末梢血管拡張 体重減少、摂餌量低値 肺相対及び絶対重量高値 ^a 肺充血 ^a ALP、ALT 及び AST の高値 ^a	切迫殺 振戦、嘔吐、強直歩様 ^a 、沈鬱 ^a 、眼 瞼痙攣 ^a 、呼吸促拍、末梢血管拡張、 歯を鳴らす ^a 、足踏歩様 ^a 体重減少、摂餌量低値 瞳孔反応遅延又は抑制、対光反射低 下 音に対する過敏 ^a 角膜反射亢進 ^a 、緊張性頸反射亢進

		a UN 高値
10 以上	流涎、振戦、散瞳 瞬目反射低下 ^b 、咽頭反射低下 ^b IP 低値	運動失調、眼瞼痙攣、散瞳 ^b 姿勢性伸筋突伸反応低下 IP 低値

a : 100 mg/kg 体重/日投与群の個体のみ

b : 10 mg/kg 体重/日投与群の個体のみ

(7) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ②、経口投与)

イヌ (ビーグル、6~7 か月齢、体重 : 雄 6.7~8.7 kg、雌 6.1~8.5 kg、雌雄各 4 匹/群) に、*d*-T80-シフェノトリンを充填したゼラチンカプセルを 13 週間反復経口投与 (0、1、3、10 又は 30 mg/kg 体重/日) し、一般状態観察、体重、摂餌量及び摂水量測定、眼科検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学検査、剖検、臓器重量測定並びに病理組織学的検査を行った。

毒性所見を表 35 に示した。

死亡はみられず、摂餌量、摂水量、体重、眼科検査、尿検査、血液学的検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査において投薬に起因すると考えられる変化はみられなかった。血液生化学検査でみられた LDH と T-Bil の変動は軽度かつ雄のみにみられ、他の検査において関連する変化がみられなかったことから偶発的変動と判断された。(参照31)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、10 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で嘔吐の発現がみられたことから、NOAEL は雌雄とも 3 mg/kg 体重/日と判断した。

表 35 *d*-T80-シフェノトリンのイヌ 13 週間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
30	振戦 口腔粘膜又は結膜の蒼白化又は赤色化	振戦 口腔粘膜又は結膜の赤色化
10 以上	嘔吐	嘔吐
3 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

7. 慢性毒性・発がん性試験

(1) 6 か月間慢性毒性試験 (ラット、混餌投与)

ラット (CD 系、5 週齢、体重 : 雄 129~160 g、雌 104~133 g、主試験群 : 雌雄各 21 匹/群、サテライト群 : 雌雄各 12 匹/群) に、*d*-T80-シフェノトリンを 6 か月間混餌投与 (0、100、300 又は 1000ppm : 平均検体摂取量は表 36 参照) し、一般状態観察、体重、摂餌量及び摂水量測定、眼科検査並びに尿検査を行い、サテライ

ト群は投与開始から3か月後に、主試験群は投与期間終了後に、血液学的検査、血液生化学検査、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を実施した。

表 36 6か月間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）

	100ppm	300ppm	1000ppm
雄	5.64	16.8	56.4
雌	6.60	19.6	65.2

毒性所見を表 37 に示した。

死亡はみられなかった。一般状態観察、眼科検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学検査、剖検及び病理組織学的検査において、被験物質投与に関連すると考えられる異常はみられなかった。

サテライト群の雌雄で散見された臓器重量における変動は、主試験群で一致した変動がみられず、背景データと差は無いか、あっても極軽度であり、偶発性変化と判断された。主試験群の雌雄で散見された血液学的検査及び血液生化学検査における変動は、背景データと比較して差がないばらつきの範囲であり、用量依存性がない、又は関連臓器に組織学的変化が見られないことから毒性学的意義無しと判断された。臓器重量において主試験群の1000ppm投与群の雌でみられた脳、肺、心臓、腎臓及び肝臓の相対重量高値は体重増加抑制を反映したものと考えられた。雄の100及び300ppm投与群で腎臓の絶対重量の高値が見られたが、用量相関性がなく、体重の増加に伴うものと判断された。（参照1、32）

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、1000ppm投与群の雌雄で軽度の体重増加抑制、摂餌量及び摂水量の低値がみられたことから、NOAELは雌雄とも300ppm（雄：16.8 mg/kg 体重/日、雌：19.6 mg/kg 体重/日）と判断した。

表 37 d-T80-シフェノトリンのラット6か月慢性毒性試験における毒性所見

投与量 (ppm)	雄	雌
1000	体重増加抑制（投与2日） 摂餌量低値（投与第1週） 摂水量低値（投与第1週） 腎臓絶対及び相対重量高値	体重増加抑制傾向 摂餌量低値（投与第5～6週） 摂水量低値（投与第5週）
300 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 104週間発がん性試験（マウス、混餌投与）

マウス（B6C3F₁、4～5週齢、主試験群：雌雄各50匹、サテライト群：雌雄各30匹）に、d-T80-シフェノトリンを104週間混餌投与（0、100、300又は1000ppm：平均検体摂取量は表38参照）し、一般状態観察並びに体重、摂餌量及び摂水量測定を行い、主試験群は投与期間終了後に、血液学的検査、剖検、臓器重量測定及び

病理組織学的検査を実施した。サテライト群は投与開始から 52 週間後に 10 匹について血液学的検査、剖検及び病理組織学的検査を、78 週間後にさらに 10 匹について血液学的検査及び剖検を実施した。

表 38 104 週間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）

	100ppm	300ppm	1000ppm
雄	14.6	42.9	145.7
雌	15.8	47.4	154.5

毒性所見を表 39 に示した。

死亡率、一般状態、体重、摂餌量、摂水量、血液学的検査及び剖検では、被験物質投与に関連すると考えられる異常はみられなかった。病理組織学的検査では、被験物質投与に関連すると考えられる腫瘍性病変はみられなかった。（参照 1、33）

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、300ppm 以上の投与群の雄で腎臓重量低値が、同投与群の雌雄で腸間膜リンパ節リンパ濾胞過形成の発現頻度増加がみられたことから、NOAEL は雌雄とも 100ppm（雄：14.6 mg/kg 体重/日相当、雌：15.8 mg/kg 体重/日相当）と判断した。発がん性はみられなかった。

表 39 *d*-T80-シフェノトリンのマウス発がん性試験における毒性所見

投与量 (ppm)	雄	雌
1000	腎臓絶対及び相対重量低値（52、78 又は 104 週）	腸間膜リンパ節：リンパ濾胞過形成増加（104 週）
300	腸間膜リンパ節：リンパ濾胞過形成増加（104 週）	
100	毒性所見なし	毒性所見なし

（3）104 週間慢性毒性・発がん性併合試験（ラット、混餌投与）

ラット（F344 系、5～7 週齢、慢性毒性試験群：雌雄各 30 匹/群、発がん性試験群：雌雄各 50 匹/群）に、*d*-T80-シフェノトリンを混餌投与（0、100、300 又は 1000ppm：平均検体摂取量は表 40 参照）し、一般状態観察、体重、摂餌量及び摂水量測定及び眼科検査を行い、慢性毒性試験群については経時的（投与 25、50、78 及び 102 週時）に尿検査、血液学的検査及び血液生化学検査を実施した。投与期間（慢性毒性試験群：54（雌雄各 10 匹）及び 104 週間、発がん性試験群：104 週間）終了後、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。

表 40 104 週間慢性毒性・発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量
(mg/kg 体重/日)

	100ppm	300ppm	1000ppm
雄	4.8	14.5	48.2
雌	5.9	17.8	58.5

毒性所見を表 41 に示した。

死亡率、一般状態、摂水量、尿検査、眼科検査、血液学的検査、血液生化学検査、剖検、臓器重量及び病理組織学的検査では被験物質投与に関連すると考えられる毒性影響はみられなかった。病理組織学的検査では被験物質投与に関連すると考えられる非腫瘍性及び腫瘍性病変の発現はみられなかった。慢性毒性試験の投与 25 週時の血液検査において、1000ppm 投与群の雄にみられた PCV 低値、雌にみられた RBC 低値及び雌雄にみられた Hb 低値は、軽微な変動であり毒性学的意義は無いと判断された。慢性毒性試験群及び発がん性試験群でみられた用量依存性がみられない、又は病理組織学的変化を伴わない臓器重量の変動は毒性学的意義に乏しい変化と判断された。(参照 1、34)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、雄では被験物質投与に関連すると考えられる毒性影響はみられず、1000ppm 投与群の雌で体重及び摂餌量に軽度の影響がみられたことから、NOAEL は、雄で最高投与量である 1000ppm (48.2 mg/kg 体重/日相当)、雌で 300ppm (17.8 mg/kg 体重/日相当) と判断した。発がん性はみられなかった。

表 41 *d*-T80-シフェノトリンのラット慢性毒性・発がん性併合試験における毒性所見

投与量 (ppm)	雄	雌
1000	毒性所見なし	体重増加抑制 (発がん性試験群 : 0-78 週) 摂餌量低値 (発がん性試験群 : 軽度)
300 以下		毒性所見なし

(4) 52 週間慢性毒性試験 (イヌ、経口投与)

イヌ (ビーグル、5 か月齢、体重 : 雄 6.4~8.2 kg、雌 5.0~7.3 kg、雌雄各 4 匹/群) に、*d*-T80-シフェノトリンを充填したゼラチンカプセルを 52 週間反復経口投与 (0、3、10、30 又は 60 mg/kg 体重/日) し、一般状態観察、体重、摂餌量及び摂水量測定、眼科検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学検査、剖検、臓器重量測定並びに病理組織学的検査を行った。

毒性所見を表 42 に示した。

60 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例が、振戦、痙攣、口腔粘膜及び結膜の赤色化又

は蒼白化、自発運動減少、流涎、嘔吐及び下痢を示し、投与 180 日目に死亡した。生存個体では、体重及び摂水量測定、眼科検査、尿検査、血液学的検査、剖検、臓器重量測定並びに病理組織学的検査において、被験物質投与に関連すると考えられる異常はみられなかった。

60 mg/kg 体重/日投与群の雄でみられた精巣上体相対重量の低値及び 3 mg/kg 体重/日以上投与群の雌でみられた肝臓相対重量の高値は、組織学的異常を伴わず偶発的変動と判断された。病理組織学的検査で 60 mg/kg 体重/日投与群の雄でみられた副腎の石灰化及び雌でみられた卵巣濾胞の嚢胞状拡張はそれぞれ 1 例のみで偶発性所見と判断された。(参照 1、35)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、10 mg/kg 体重/日投与群の雌で被験物質投与に関連すると考えられる症状(嘔吐、口腔粘膜の赤色化)の発現がみられたことから、NOAELは3 mg/kg 体重/日と判断した。

表 42 d-T80-シフェノトリンのイヌ 52 週間慢性毒性試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
60	痙攣(強直性又は間代性)、起立不能 下痢、流涎、軟便、腹臥位 摂餌量低値傾向	死亡(1例、投与180日) 痙攣(強直性又は間代性)、起立不能 下痢、流涎、軟便、腹臥位 摂餌量低値傾向 AST及びCPK高値傾向(死亡例)
30	振戦、自発運動減少、 口腔粘膜又は結膜の蒼白化	振戦、自発運動減少、 口腔粘膜又は結膜の赤色化又は蒼白化
10	毒性所見なし	口腔粘膜の赤色化 嘔吐
3		毒性所見なし

8. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験(ラット①、混餌投与)

ラット(SD系、8~9週齢、体重:282~324g(雄)、202~241g(雌)、雌雄各24匹/群)に、d-T80-シフェノトリンを混餌経口投与(d-T80-シフェノトリンとして0、100、300又は1000ppm:平均検体摂取量は表43参照)する2世代繁殖試験が実施された。F₀世代には雌雄の交配71日前から、雄は交配期間終了後にと殺するまで、雌は出生児(F₁)動物の離乳まで投与した。F₀世代の交配は2回行い、初回出生児(F_{1A})は、出生後4日に動物数を1腹あたり8匹(雌雄各4匹)に調

整し、離乳後に各群から雌雄 24 匹を選抜して交配終了まで最低 14 週間、F₀ 世代と同様に混餌投与を行い、交配して F₂ 動物を得た。選抜されなかった児動物 (F_{1A}) と F₀ の 2 回目の交配で得た児動物 (F_{1B}) 及び児動物 (F₂) は離乳後に剖検した。

表 43 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)

	100ppm	300ppm	1000ppm
F ₀ 雄	6.4	19.3	63.9
F ₀ 雌	7.6	23.7	76.8
F _{1A} 雄	8.3	25.1	87.3
F _{1A} 雌	9.4	28.2	97.5

毒性所見を表 44 に示した。

F₀ 動物の一般状態、妊娠期間中の体重増加量、摂餌量、摂水量、性周期、交尾成立日数、交尾率、受胎率、妊娠期間及び出産率について投薬の影響はみられず、同腹子数 (出産日及び産後 4 日)、性比、出生児 (F_{1A} 及び F_{1B}) の生存率及び体重 (産後 1 日～離乳まで)、発達 (展開耳介、発毛、切歯萌出、開眼)、視覚及び聴覚反応についても投薬の影響はみられなかった。交配期間終了後の F₀ 雄及び離乳後の F₀ 雌の剖検、臓器重量及び病理組織学的検査において投薬に起因すると考えられる異常はみられなかった。

F₁ 動物では、5 週齢時に 1000ppm 投与群の雌雄各 1 例が死亡した。雄の体重変化に異常はみられなかった。雌は 17 週齢時 (交配前) に体重増加抑制がみられたが、妊娠期間中の体重変化に異常はみられなかった。また、摂餌量、飼料効率、摂水量、性周期、交尾成立日数、交尾率、受胎率、妊娠期間及び出産率について投薬の影響はみられず、同腹子数 (出産日及び産後 4 日)、性比、出生児 (F₂) の生存率、体重 (産後 1 日～離乳まで)、発達 (展開耳介、発毛、切歯萌出、開眼)、視覚及び聴覚反応についても投薬の影響はみられなかった。交配期間終了後の F₁ 雄及び離乳後の F₁ 雌の剖検、臓器重量及び病理組織学的検査において投薬に起因すると考えられる異常はみられなかった。また、F₂ 児動物の出生後 4 日及び 21 日における剖検では投薬に起因すると考えられる異常はみられなかった。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、F₀ 及び F₁ 世代において 1000ppm 投与群の雌に体重増加抑制がみられたこと及び F₁ 動物において 1000ppm 投与群の雌雄でみられた死亡と投薬との関連を完全には否定できないことから、親動物の一般毒性の NOAEL を 300ppm (雄: 25.1 mg/kg 体重/日相当、雌: 23.7 mg/kg 体重/日相当) と判断した。また、児動物の NOAEL は雌雄とも最高投与量の 1000ppm (雄: 87.3 mg/kg 体重/日相当、雌: 97.5 mg/kg 体重/日相当) と判断した。F₀ 及び F₁ 世代の生殖能に投薬の影響はみられなかったことから NOAEL は最高投与量の 1000ppm (雄: 63.9 mg/kg 体重/日相当、雌: 76.8 mg/kg 体重/日相当) と判断した。(参照36)

表 44 *d*-T80-シフェノトリンのラット 2 世代繁殖試験における毒性所見

投与量 (ppm)	親動物		児動物	
	F0	F ₁	F ₁	F ₂
1000	雌:体重増加抑制(交配前期間)	死亡(雌雄各1例) 体重増加抑制(雌)	毒性所見なし	毒性所見なし
300 以下	毒性所見なし	毒性所見なし		

(2) 妊娠前及び妊娠初期投与試験(ラット②、皮下投与)

ラット(CD系、雄:6週齢/雌:13週齢、体重:雄193~231g、雌246~280g、雌雄各22匹/群)に、*d*-T80-シフェノトリンの懸濁液¹⁰を、雄には交配前63日間、交配期間中及び交配期間終了まで、雌には交配前18日間、交配期間中及び妊娠0~7日まで、1日1回、反復皮下投与(*d*-T80-シフェノトリンとして0、50、150又は500mg/kg体重/日相当)した。交配前投与期間終了後、雌雄それぞれ無処置動物と妊娠が確認されるまで最長2週間交配¹¹した。親動物について一般状態観察並びに体重、摂餌量及び摂水量測定を行い、母動物は妊娠20日に帝王切開し、剖検、臓器重量測定、子宮内状況観察並びに生存胎児の外表、内臓及び骨格検査を実施した。雄は交配期間終了後剖検し、臓器重量測定を実施した。

毒性所見を表45に示した。

親動物では、150mg/kg体重/日投与群の雄で2例、500mg/kg体重/日投与群の雄で9例、雌で1例が死亡した。死亡例や各種投与群において痂皮形成が見られた。また、150mg/kg体重以上の投与群の雌において心臓の絶対重量の高値がみられたが背景データ内の変化と判断された。交尾率、交尾までの日数、妊娠率、黄体数、着床数、未着床率、死亡吸収胎児数、生存胎児数、性比、胎盤重量及び生存胎児体重に被験物質投与の影響はみられず、胎児の外表、内臓及び骨格検査において被験物質投与に関連すると考えられる異常はみられなかった。(参照1、37)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、親動物について、150mg/kg体重以上の投与群の雄及び500mg/kg体重投与群の雌において体重増加抑制及び死亡がみられたことから、親動物の一般毒性についてのNOAELは雄で50mg/kg体重/日、雌で150mg/kg体重/日と判断した。交尾率、妊娠率、着床率及び胚・胎児への毒性影響はみられなかったことから、雌雄の受胎能及び初期胚発生のNOAELは最高投与量である500mg/kg体重/日と判断した。

¹⁰ 溶媒:コーンオイル

¹¹ 組み合わせは無処置雄と投与雌及び投与雄と無処置雌とした。

表 45 *d*-T80-シフェノトリンの妊娠前及び妊娠初期投与試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	親動物		受胎能・帝王切開所見	胎児
	雄	雌		
500	死亡 (9 例) 刺激に対する過敏反応、 痙攣 (間代性又は強直性) 摂餌量低値 (投与初期) 摂水量高値 (投与後期)	死亡 (1 例) 刺激に対する過敏反応、 痙攣 (間代性又は強直性) 体重増加抑制 (投与初期) 摂餌量低値 (投与初期) 摂水量低値 (投与初期) 摂水量高値 (投与後期)	毒性影響なし	毒性影響なし
150 以上	死亡 (2 例) 体重増加抑制 摂餌量低値 (投与後期) 摂水量低値 (投与初期)			
50	毒性影響なし	毒性影響なし		

(3) 器官形成期投与試験 (ラット③、皮下投与)

妊娠ラット (CD 系、交配時 12 週齢、交尾確認動物 38 匹/群) に、*d*-T80-シフェノトリンの懸濁液¹²を、妊娠 7~17 日まで 1 日 1 回、反復皮下投与 (*d*-T80-シフェノトリンとして 0、50、150 又は 500 mg/kg 体重/日相当) し、器官形成期投与試験が実施された。投与期間中、母動物 (P) の一般状態観察並びに体重及び摂餌量測定を行い、投与期間終了後、妊娠 20 日に各群 21~25 匹について剖検、臓器重量測定、帝王切開を実施し、胎児の外表、内臓及び骨格検査を実施した。残りの母動物 (P) は自然分娩させ、出生児を 21 日間哺育させた後、剖検及び臓器重量測定を行った。出生児 (F₁) は経時的に体重測定を実施し、出生後 4 日に動物数を 1 腹あたり 8 匹 (雌雄各 4 匹) に調整し、出生 21 日後に離乳して 1 腹あたり雌雄各 3 匹を選抜して行動及び機能検査¹³を行った。10 週齢に達した児動物 (F₁) の雌雄各 2 匹について兄妹交配を避けて同一投与群内で交尾が確認されるまで最長 28 日間交配し、母動物 (F₁) は妊娠期間中経時的に体重測定を行い、自然分娩後 4 日まで出生児 (F₂) を哺育させた後、剖検して着床痕数を確認した。出生児 (F₂) は出生 0 日及び 4 日後に体重測定及び外表異常の観察を行った。

毒性所見を表 46 に示した。

母動物 (P) では、500 mg/kg 体重/日投与群で 2 例が死亡した。摂餌量、剖検所見、妊娠末期の帝王切開所見における黄体数、着床数、死亡・吸収胎児数 (率)、生存胎児数、性比及び胎児体重並びに胎盤重量に被験物質投与の影響はみられず、胎児の外表、内臓、骨格及び化骨進行度に異常はみられなかった。分娩した母動物

¹² 溶媒：コーンオイル

¹³ 回転籠法、傾斜版法及び回転棒法、瞳孔反射及び聴覚反射、オープンフィールド試験、水 T 迷路試験、並びに条件回避反応試験

に異常はみられず、着床痕数、死産児数（率）、生存出生児数、性比、生産率、外表並びに出生 21 日後の離乳率及び出生 70 日後の生育率に被験物質投与の影響はみられなかった。

児動物（F₁）では、体重変化、一般分化、性分化、離乳時の剖検所見及び臓器重量並びに行動及び機能検査において異常はみられなかった。生殖能に関して、交尾に要する日数、交尾率、妊娠率、体重変化、分娩及び哺育状態、妊娠期間、着床痕数、死産児数（率）、生存出生児数、生産率、出生児の性比並びに外表異常に影響はみられなかった。また、出生児（F₂）の体重及び生存率に影響はみられなかった。

（参照 1、38）

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、500 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物（P）で死亡、体重増加抑制及び臓器重量の変動がみられ、出生児（F₁）では出生後 4 日の生存率の軽度低下がみられたことから、母動物の一般毒性及び出生児の NOAEL を 150 mg/kg 体重/日と判断した。児動物（F₁）の生殖能に影響はみられず、NOAEL は最高投与量の 500 mg/kg 体重/日と判断した。催奇形性はみられなかった。

表 46 d-T80-シフェノトリンのラット器官形成期投与試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	親動物		出生児・児動物	
	P	F ₁	F ₁	F ₂
500	死亡 (2 例) ^a 体重増加抑制 (妊娠 7～17 日) 心臓及び腎臓(右)絶 対重量高値 (帝王切 開動物) 脾臓絶対重量高値 (離乳後)	毒性影響なし	出生後 4 日の生 存率低下 ^b	毒性影響なし
150	毒性影響なし		毒性影響なし	

a ; 1 例は分娩後 3 日、他の 1 例 (不妊例) は 8 解投与後に死亡

b : 生存率 94.7% (対照群は 98.7%)

(4) 周産期及び授乳期投与試験 (ラット④、皮下投与)

ラット (CD 系、交配時 12 週齢、交尾確認動物 25 匹/群、交尾確認日体重 : 236 ~ 301 g) に、d-T80-シフェノトリンの懸濁液¹⁴を、妊娠 17 日から分娩後 21 日の離乳時まで、1 日 1 回、反復皮下投与 (d-T80-シフェノトリンとして 0、50、150 又は 500 mg/kg 体重/日相当) し、周産期及び授乳期投与試験が実施された。母動

¹⁴ 溶媒 : コーンオイル

物 (P) は一般状態観察、体重及び摂餌量測定を行い、自然分娩後 21 日まで出生児 (F₁) を哺育させた後剖検し、臓器重量測定を行った。出生児 (F₁) は経時的に体重測定を実施し、出生後 4 日に動物数を 1 腹当たり 8 匹 (雌雄各 4 匹) に調整し、出生 21 日後に離乳して 1 腹当たり雌雄各 3 匹の児動物 (F₁) を選抜し、雌雄各 1 匹を行動及び機能検査¹⁵を行い、雌雄各 2 匹は 10 週齢時に兄妹交配を避けて同一投与群内で交尾が確認されるまで最長 28 日間交配した。妊娠母動物 (F₁) は経時的に体重測定を行い、自然分娩後 4 日まで新生児 (F₂) を哺育させた後、剖検して着床痕数を確認した。出生児 (F₂) は出生 0 日及び 4 日後に体重測定、外表異常の観察を行った。

毒性所見を表 47 に示した。

母動物 (P) では、500 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で投与部位の痂皮形成及び摂餌量低値 (妊娠 17~19 日) がみられたが、いずれも軽微であった。体重、妊娠期間、分娩率、分娩及び哺育状態、死産児数 (率) 生存産児数、性比、剖検所見、着床痕数並びに生産率に被験物質投与の影響はみられなかった。出生児は 500 mg/kg 体重/日投与群では、離乳以降は死亡の増加はみられず、出生後 70 日の生育率に変動はみられなかった。死亡した出生児については一般状態悪化や母動物からの哺育拒否はみられず、剖検でも異常はみられなかった。

児動物 (F₁) では、体重変化、一般分化、性分化、離乳時の剖検所見及び臓器重量並びに行動及び機能検査において異常はみられなかった。生殖能に関して、交尾に要する日数、交尾率、妊娠率、体重変化、分娩及び哺育状態、妊娠期間、着床痕数、死産児数 (率)、生存出生児数、生産率、出生児の性比並びに外表異常に影響はみられなかった。また、出生児 (F₂) の生後 4 日の体重及び生存率への影響及び外表異常はみられなかった。(参照 1、39)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、500 mg/kg 体重/日投与群で一過性の全身痙攣がみられたことから親動物の一般毒性の NOAEL を 150 mg/kg 体重/日と判断した。500 mg/kg 体重/日投与群で出生児 (F₁) の哺育期間中の生存率の低下がみられたことから出生児の NOAEL を 150 mg/kg 体重/日と判断した。児動物 (F₁) の生殖能への影響はみられず、NOAEL は最高投与量である 500 mg/kg 体重/日と判断した。

表 47 d-T80-シフェノトリンのラット周産期及び授乳期投与試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	親動物		出生児・児動物	
	P	F ₁	F ₁	F ₂
500	一過性全身痙攣 (1 例)	毒性影響なし	出生後 4 日の生存率 ^a 及び 21 日の離乳率 ^b の低下	毒性影響なし

¹⁵ 回転籠法、傾斜版法及び回転棒法、瞳孔反射及び聴覚反射、オープンフィールド試験、水 T 迷路試験並びに条件回避反応試験

150	毒性影響なし		毒性影響なし

a : 生存率 82.6% (対照群は 96.6%)
b : 離乳率 81.7% (対照群は 96.9%)

(5) 器官形成期投与試験 (ウサギ①、皮下投与)

妊娠ウサギ (NZW、6 か月齢、15 匹/群) に、*d*-T80-シフェノトリンの懸濁液¹⁶ を妊娠 6~18 日まで 1 日 1 回反復皮下投与 (*d*-T80-シフェノトリンとして 0、25、50 又は 125 mg/kg 体重/日相当) し、胎児の器官形成期投与試験が実施された。投与期間中、一般状態観察、体重及び摂餌量測定を行い、投与期間終了後、妊娠 28 日に剖検、帝王切開を実施し、胎児の外表、内臓及び骨格検査を実施した。

毒性所見を表 48 に示した。

母動物では、対照群を含む各投与群の 2~4 例において、背部投与部位の脱毛ないし痂皮形成が妊娠 17 日目頃より妊娠 28 日目 (帝王切開日) までみられたが、剖検及び臓器重量において異常はみられなかった。帝王切開所見では、黄体数、着床数、死亡胎児数、生存胎児数、性比、生存胎児体重及び胎盤重量に被験物質投与の影響はみられなかった。50 mg/kg 体重/日投与群の 1 例にみられた流産は偶発的事象と判断された。

胎児では、外表、内臓及び骨格検査において対照群も含め各投与群で自然発生性と考えられる種々の異常がみられたが、それらの発生頻度に統計学的有意差はみられず、化骨進行度にも異常はみられなかった。(参照 1、40)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、125 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量の低値がみられたことから母動物の一般毒性の NOAEL を 50 mg/kg 体重/日と判断した。胎児の外表異常の発現は後述の試験 (II. 6. (5)) で再現性がみられず自然発生性であることが確認されており、本試験の胚・胎児発生への毒性影響は最高投与量までみられなかったことから、NOAEL は 125 mg/kg 体重/日と判断した。催奇形性はみられなかった。

表 48 *d*-T80-シフェノトリンのウサギ器官形成期投与試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	母動物	胎児
125	体重増加抑制 摂餌量の低値	毒性影響なし
50 以下	毒性影響なし	

(6) 器官形成期投与試験 (ウサギ②、皮下投与)

妊娠ウサギ (NZW、6 か月齢、体重：2.86~3.92 kg、15 匹/群) に、*d*-T80-シフェノトリンの懸濁液¹⁷ を妊娠 6~18 日まで 1 日 1 回反復皮下投与 (*d*-T80-シフェノ

¹⁶ 溶媒：コーンオイル

¹⁷ 溶媒：コーンオイル

トリンとして 0、50 又は 125 mg/kg 体重/日相当) し、さらに高用量群として特定の臨界期¹⁸ (妊娠 6～10 日) に 1 日 1 回反復皮下投与 (250 mg/kg 体重/日相当) を行って、胎児の器官形成期投与が実施された。投与期間中、一般状態観察、並びに体重及び摂餌量測定を行い、投与期間終了後、妊娠 28 日に剖検、帝王切開を実施し、胎児の外表、内臓及び骨格検査を実施した。

毒性所見を表 49 に示した。

母動物では、各投与群において背部投与部位あるいは前腕部に痲痺形成がみられ、50 mg/kg 投与群では 4 例に、125 mg/kg 投与群では 7 例に、250 mg/kg 投与群では 1 例に、妊娠 15 日目頃から試験終了時 (帝王切開時) までみられた。摂餌量、剖検所見、臓器重量及び帝王切開所見における黄体数、着床数、死亡胎児数、生存胎児数、性比、生存胎児体重及び胎盤重量に被験物質投与の影響はみられなかった。50 mg/kg 体重/日投与群の 1 例に、125 mg/kg 体重/日投与群の 2 例にみられた流産は、偶発的な事象と判断された。

胎児では、外表及び内臓検査で異常はみられなかった。骨格検査における異常又は変異の発生頻度に統計学的有意差はみられず、化骨進行度にも異常はみられなかった。(参照 1、41)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、125 mg/kg 体重/日以上投与群で母動物に体重増加抑制がみられたことから、母動物の一般毒性の NOAEL を 50 mg/kg 体重/日と判断した。胎児の外表検査で異常はみられず、前述の試験 (II. 6. (4)) でみられた外表異常は再現性の無い自然発生性の発現であることが示唆された。胚・胎児発生の NOAEL は 125 mg/kg 体重/日であることが確認された。催奇形性はみられなかった。

表 49 d-T80-シフェノトリンのウサギ器官形成期投与試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	母動物	胎児
125 以上	体重増加抑制	毒性所見なし
50	毒性所見なし	

¹⁸ マウス及びラットで妊娠 7～10 日に X 線照射又はビタミン A の過剰投与により頭部及び顔面異常が発現し、ウサギ胚の発生進度は器官形成期前半にマウス及びラットの進度に類似することから設定

9. 神経毒性試験

(1) 急性神経毒性試験（ラット、経口投与）

ラット（SD系、6週齢、体重：195～254g（雄）、142～200g（雌）、雌雄各12匹/群）に、コーンオイルに懸濁した *d*-T80-シフェノトリンを単回強制経口投与（*d*-T80-シフェノトリンとして、0、25、50又は100mg/kg体重）し、投与14日後まで臨床症状観察及び体重測定を行った。また、投与6日前、投与4時間後、投与7日後及び投与14日後にFOB（機能観察バッテリー）評価及び自発運動量測定を行った。観察期間終了後、フェノバルビタールナトリウム腹腔内投与による麻酔下で灌流固定した脳の重量及びサイズ（嗅球を除いた長軸及び横幅）測定を行い、対照群及び100mg/kg体重投与群からそれぞれランダムに選択した6例の脳、脊髄、坐骨神経、眼球、視神経及び腓腹筋について病理組織学的検査を実施した。

毒性所見を表50に示した。

100mg/kg体重投与群の雌1例が死亡した。体重、FOB評価における生理学的パラメーター、自発運動量、脳の重量及びサイズ並びに100mg/kg体重投与群の病理組織学的検査において投薬の影響はみられなかった。（参照42）

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、立ち上がり行動の減少が、50mg/kg体重以上の投与群の雌雄で観察されたことから、NOAELを25mg/kg体重と判断した。

表50 *d*-T80-シフェノトリンのラット急性神経毒性試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重)	雄	雌
100	<p>軽度又は粗大振戦</p> <p>[FOB 評価]：立ち上がり行動減少、運動障害、体幹の引きずり及び後肢の開脚又は引きずり歩行、歩様異常、刺激（接触、テールピンチ、嗅覚）に対する反応性消失、異常驚愕反応（ジャンピング、噛付き、攻撃）、非協調性空中立ち直り反射、後肢抵抗減少（reduced hindlimb resistance）</p>	<p>死亡（1例）</p> <p>粗大振戦、平坦姿勢</p> <p>[FOB 評価]：立ち上がり行動減少、運動障害、体幹の引きずり及び後肢の開脚又は引きずり歩行、歩様異常、刺激（接触、テールピンチ、嗅覚）に対する反応性消失、異常驚愕反応（ジャンピング、噛付き、攻撃）、非協調性空中立ち直り反射、後肢抵抗減少（reduced hindlimb resistance）</p> <p>死亡例（上記1例）：口顎反復開閉、ケージ噛付き、窒息性強直性痙攣、自発運動抑制、呼吸数減少</p>
50	立ち上がり行動減少	軽度振戦

		[FOB 評価] : ケージ噛付き、口顎反復開閉、非協調性空中立ち直り反射、後肢抵抗減少 (reduced hindlimb resistance)
25	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 亜急性神経毒性試験 (ラット、混餌投与)

ラット (SD 系、6 週齢、体重 : 176~260 g (雄)、127~176 g (雌)、雌雄各 12 匹/群) に、*d*-T80-シフェノトリンを 13 週間混餌投与 (*d*-T80-シフェノトリンとして 0、300、600 又は 1200ppm : 平均検体摂取量は表 51 参照) し、臨床症状観察、体重及び摂餌量測定、定期的 (投与開始前、投与第 1、3、7 及び 12 週) な FOB (機能観察バッテリー) 評価並びに自発運動量測定を行った。

表 51 亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)

	300ppm	600ppm	1200ppm
雄	18	37	73
雌	22	45	90

投与期間終了時、フェノバルビタールナトリウム腹腔内投与による麻酔下で灌流固定を行い、対照群及び 1200ppm 投与群からそれぞれランダムに選択した 6 匹の脳、脊髄、坐骨神経、眼球、視神経及び腓腹筋について病理組織学的検査を実施した。600ppm 投与群の雄 1 例が投与 35 日に死亡したが、1200ppm で死亡がみられないことから投薬とは無関係と判断された。臨床症状、体重、体重増加量及び摂餌量について投薬と関連する変化はみられなかった。FOB 評価及び自発運動量に投薬の影響はみられず、剖検及び病理組織学的検査においても投薬に起因する所見はみられなかった。(参照 43)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、全身性あるいは神経毒性所見がみられなかったことから、NOAEL は雌雄とも最高用量である 1200ppm (雄 : 73 mg/kg 体重/日相当、雌 : 90 mg/kg 体重/日相当) と判断した。

10. 一般薬理試験

(1) 一般症状及び行動に及ぼす影響 (マウス、経口投与)

マウス (ICR 系、5~6 週齢、雌雄各 3 匹/群) に、*d*·*d*-T-シフェノトリンを単回経口投与 (0、25、50 又は 100 mg/kg 体重) し、投与 0.5、1、2、3、4 及び 24 時間後に行動観察を行った。

50 mg/kg 体重以上の投与群で、情同行動、中枢興奮によると考えられる症状又は運動機能や感覚機能の低下を示唆する症状が発現し、50 mg/kg 体重投与群の、雄 1 例及び雌の全個体が、100 mg/kg 体重投与群では雌雄の全個体が死亡した。25 mg/kg 体重投与群では影響はみられなかった。（参照 1、44）

(2) 中枢神経系に及ぼす影響（マウス、経口投与）

マウス（ICR 系、5～6 週齢、雄 5 匹/群）に、*d·d*-T-シフェノトリンを単回経口投与（0、12.5、25 又は 50 mg/kg 体重）し、投与直後から 10 分間ごとに投与 4 時間後まで、自発運動測定装置を用いて運動量を測定した。

自発運動量への影響はみられなかった。50 mg/kg 体重投与群で投与 190 分後から 240 分後までみられた自発運動量の有意な増加は、同時期に発現した痙攣による振動と判断された。（参照 1、44）

(3) 呼吸・循環器系に及ぼす影響（イヌ、静脈投与）

イヌ（ビーグル、6 か月齢、雌雄計 3 匹）に、ペントバルビタール麻酔下で大腿静脈カニューレにより *d·d*-T-シフェノトリンを 0.05、0.5、2 及び 5 mg/kg 体重、又は *d*-T80-シフェノトリンを 0.05、0.5、2、5 及び 10 mg/kg 体重で単回静脈内投与し、投与直後、投与 5、15 及び 30 分後に呼吸、血圧、心拍数、心電図及び血流量を測定した。作用が持続した場合は投与 60 分後まで観察を行った。

結果を表 52 に示した。

d·d-T-シフェノトリンでは、0.5 mg/kg 体重以上の投与中又は投与 5 分後から呼吸速迫が、2 mg/kg 体重以上の投与中から血圧上昇、心拍数増加及び血流量増加が発現し、5 mg/kg 体重の投与 5 分後から心電図の ST の上昇あるいは心室性期外収縮がみられた。さらに、5 mg/kg 体重の投与後、一時的な呼吸停止及び痙攣がみられ、投与 60 分後までに全 3 例が呼吸不規則、血圧、心拍数及び血流量の著しい低下を示し死亡した。

d-T80-シフェノトリンでは、2 mg/kg 体重以上の投与中又は投与直後から血圧上昇が、5 mg/kg 体重以上の投与中又は投与 5 分後から呼吸速迫、心拍数増加及び血流量増加がみられた。10 mg/kg 体重の投与後、全 3 例に痙攣がみられ、1 例では心電図で心室性期外収縮がみられ、投与 15 分後までに呼吸停止とともに血圧、心拍数及び血流量の著しい低下を示し死亡した。

d·d-T-シフェノトリンの呼吸・循環器系に対する作用は、*d*-T80-シフェノトリンの作用と同質であり、より強いと考えられた。（参照 1、44）

表 52 *d·d*-T-シフェノトリン及び *d*-T80-シフェノトリンのイヌ単回静脈内投与における呼吸及び循環器系への影響

投与量 (mg/kg 体重)	<i>d·d</i> -T-シフェノトリン	<i>d</i> -T80-シフェノトリン
10		死亡（1 例：呼吸停止、血圧、心拍数

		及び血流量減少を示す) 一過性の呼吸停止、心室性期外収縮
5	死亡 (3 例 : 呼吸不規則、血圧、心拍数及び血流量減少を示す) 一過性の呼吸停止、痙攣 心電図 ST 上昇、心室性期外収縮	呼吸速迫 心拍数増加 血流量増加
2 以上	血圧上昇、心拍数増加、血流量増加	血圧上昇
0.5 以上	呼吸速迫	影響なし
0.05	影響なし	

1 1. その他の試験

(1) 眼粘膜及び皮膚刺激性試験 (ウサギ)

ウサギ (NZW、雄、体重 : 2.18~3.00 kg) を用いて眼及び皮膚刺激性が評価された。9 匹の片側眼瞼結膜嚢に *d*-T80-シフェノトリンを 0.1 mL 投与し、6 匹は無洗眼で、3 匹は投与 30 秒後に 1 分間、微温湯で洗浄して、それぞれ投与 1、24、48、72、96 時間及び 1 週間後に刺激性反応を観察した。また、6 匹の背部皮膚の正常部位及び擦過部位に、*d*-T80-シフェノトリンを 0.5 mL 含ませたリント布 (1 インチ四方) を 24 時間貼付し、リント布除去 1、24、48、72 時間後及び 1 週間後に刺激性反応を観察した。

眼粘膜では無洗眼群において投与 1 時間後に一過性の結膜潮紅がみられたが、洗眼群では刺激性反応はみられなかった。皮膚では正常部位及び擦過部位とも刺激性反応はみられなかった。

以上の結果から *d*-T80-シフェノトリンは眼粘膜及び皮膚に対して無刺激性と判定された。(参照 45)

(2) 全身性アレルギー試験 (モルモット)

モルモット (Hartley 系、雄 4 匹/1 時点[感作及び惹起]、体重 : 150~250 g) に、*d*-T80-シフェノトリンの懸濁液¹⁹を隔日で 3 回、腹腔内投与 (*d*-T80-シフェノトリンとして 4 又は 20 mg/4mL/kg 体重/回) して感作を行い、感作の各回の 15 及び 22 日後に、*d*-T80-シフェノトリンの懸濁液を静脈内投与 (*d*-T80-シフェノトリンとして 0.5 mg/1 mL/kg 体重) して惹起を行った結果、惹起 30 分後及び 24 時間後のいずれにおいてもアナフィラキシー症状はみられなかった。

以上の結果から、*d*-T80-シフェノトリンは本試験条件下で全身性アレルギー無し

¹⁹ 溶媒 : 2.5% Tween 80

と判断された。(参照46)

(3) 皮膚感作性試験 (モルモット)

モルモット (Hartley 系、雄、160~220 g) の腹側部に、*d*-T80-シフェノトリンを 0.5 mL 含ませたリント布を隔日で 24 時間貼付する感作を 10 回実施し、最終感作の 2 週間後に感作と同様の方法で 1 回惹起を行い、24 及び 48 時間後に皮膚を観察した結果、皮膚反応はみられなかった。

以上の結果から、*d*-T80-シフェノトリンは本試験条件下で皮膚感作性無しと判断された。(参照47)

Ⅲ. 国際機関等における評価

1. APVMA の評価

APVMA は、13 週間亜急性毒性試験（イヌ）及び 52 週間慢性毒性試験（イヌ）の結果から得られた NOAEL 3 mg/kg 体重/日に基づいて、安全係数として 100 を適用し、シフェノトリンの ADI を 0.03 mg/kg 体重/日と設定している。（参照48）

2. ECHA-BPC の評価（2017 年）

ECHA の BPC²⁰は、EU の既存活性物質の見直しプログラムによるギリシア²¹の評価を踏まえて、シフェノトリンの屋内での表面スポット、亀裂又は間隙への業務的使用については、適切な保護具を使用すれば使用者は安全であり、使用者でない偶然居合わせた成人及び小児に対するリスクは許容範囲内と考えられるとしている。適切なリスク軽減策の適用により手持ちのエアロゾールスプレーによる屋内の亀裂や間隙への 0.02 g cyphenothrin/m² の月 1 回の散布について、人の健康や環境に対する安全性が示されたと判断し、殺虫剤、殺ダニ剤及び他の節足動物の防除剤のための殺生物製剤への使用に対してシフェノトリンの認可は許容されるとした。なお、その使用形態により食品を介したリスク評価は実施されていない。

2018 年、EU は、この ECHA-BPC の意見書に基づいて一定の仕様及び条件の遵守を条件として、シフェノトリンを殺虫剤、殺ダニ剤及び他の節足動物の防除のために殺生物製剤に使用する有効成分として承認した。（参照49、50、51）

3. EPA の評価（2016 年、2019 年、2020 年）

EPA は、シフェノトリンの使用形態から食事によるばく露を想定せず、住居使用あるいは業務使用上の偶発的な経口又は経皮ばく露を考慮した場合のリスク評価として、イヌの経口投与による 28 日及び 90 日間亜急性毒性試験及び 52 週間慢性毒性試験を併せて検討し、POD は 28 日間試験の LOAEL 10 mg/kg/日を踏まえて、90 日間試験の 3 mg/kg/日とした。（参照52）

2019 年、EPA は、ピレスロイド系農薬のヒト健康リスク評価における FQPA 安全係数²²の必要性を再評価し、各種文献及び CAPHRA²³プログラムのデータのレビューに基づいて、FQPA 安全係数への薬物動態学的寄与は妊娠可能年齢の女性を含む成人及び小児についても 1 倍であり、したがってピレスロイドの FQPA 安全係数の合計は、全ての集団について 1 倍まで下げることができると結論付けた。この結論は、2020 年に提示された EPA のシフェノトリンに対する ID（Interim Registration Review Decision：暫定登録再審査決定）に採用されている。また、同文書ではシフェノトリンの RTU²⁴スプレー又はスポットオン製剤の屋内使用及び業務上使用の使用者に対するリスクについて懸念はないと結論付けられた。一方、

²⁰ BPC : Biocidal Products Committee（殺生物性製品委員会）

²¹ 見直しプログラムにおけるシフェノトリン評価のラポーター国

²² FQPA（食品品質保護法）における幼児及び小児の保護を考慮した追加の安全係数

²³ CAPHRA: Council for the Advancement of Pyrethroid Human Risk Assessment

²⁴ RTU: Ready to use（使用準備済）

その使用形態から、食品又は飲料水を介したリスクについての評価は不要としている。(参照53、54)

IV. 食品健康影響評価

殺虫活性を示す化合物であるシフェノトリンについて、食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いて[phen-¹⁴C]*d*'T80-シフェノトリン又は[phen-¹⁴C]*d*·*d*'T-シフェノトリン 2.5 mg/kg 体重を経口投与した薬物動態試験が実施された。雄の T_{max} は投与後それぞれ 5.2、6.8 時間、C_{max} はともに 1.8ppm、24 時間目までの AUC はそれぞれ 20.8、21.7 μg eq·hr/g と算出された。雌の T_{max} は投与後それぞれ 8.4、6.8 時間、C_{max} はともに 2.4ppm、24 時間目までの AUC はそれぞれ 32.3、28.5 μg eq·hr/g であった。投与群の雌雄とも、投与放射能は投与 72 時間後までに速やかにほぼ完全に排泄された。累積排泄率は尿中で 39.6～56.6%、糞中で 47.4～62.2%であり、ほぼ同等であった。*d*·*d*'T-シフェノトリン及び *d*'T80-シフェノトリンの吸収、分布、排泄に差は認められず、生物学的同等性が確認された。また、投与 24 時間後の代謝物を分析したところ、血液、腎臓及び肝臓中の主要代謝物は PBacid 及びその硫酸抱合体であった。また、投与 2 日間の糞中の主要代謝物は未変化体で約 40%を占めていた。尿中代謝物の大部分は PBacid 又はその硫酸抱合体であった。

また、*d*'T80-シフェノトリンの [1*R*]-トランス体及び[1*R*]-シス体の 3 種の ¹⁴C 標識体²⁵それぞれ 1.7～3.3 mg/kg 体重を、ラットに単回経口投与又は皮下投与した試験では、¹⁴CO 標識体、¹⁴C_α 標識体は投与後 7 日間ではほぼ完全に排泄されたが、¹⁴CN 標識体は排泄が緩やかだった。また、代謝物を分析したところ、投与 2 日後までの尿中の主要代謝物は 4'-OH-PBacid の硫酸抱合体であり、34～66%が尿中に見られた。また、チオチアン酸イオンも 7～16%が主に尿中で検出された。

ラットを用いた残留試験において、*d*'T80-シフェノトリンの[1*R*]-トランス体及び[1*R*]-シス体の 3 種の ¹⁴C 標識体²⁵を 1.7～3.3 mg/kg 体重相当経口投与又は皮下投与した結果、投与 7 日後において、脂肪組織での残留濃度が比較的高く、その他の組織では低値を示した。¹⁴CN 標識体のみ、いずれの組織においても放射能濃度が比較的高く、特に被毛、皮膚、胃、胃内容物、血液で比較的高値を示し、脂肪組織は ¹⁴CO 標識体、¹⁴C□標識体と同程度であった。なお、豚を対象とした残留試験は未実施である。

各種遺伝毒性試験から、*d*'T80-シフェノトリンは、遺伝毒性はないと考えた。複数の異性体からなる *d*'T80-シフェノトリンは、*d*·*d*'T-シフェノトリンの主成分である (1*R*)-トランス-*S*体を、異性体成分比として *d*·*d*'T-シフェノトリンのおよそ半分程度含有していることから、*d*·*d*'T-シフェノトリンについても生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えた。従って、シフェノトリンの ADI を設定することは可能であると判断された。

各種毒性試験の結果から、*d*'T80-シフェノトリン又は *d*·*d*'T-シフェノトリンの投与による影響は、振戦、過敏及び尾の痙攣、運動失調等の神経症状、摂餌量低値及び体重増加抑制等であった。

d'T80-シフェノトリンを用いた発がん性試験の結果、マウス及びラットにおいて発

²⁵ 酸側のカルボニル基の ¹⁴CO 標識体、アルコール側ベンジル位の ¹⁴C_α 標識体並びに ¹⁴CN 標識体。標識体の標識場所は図 1 を参照。

がん性はみられなかった。

d-T80-シフェノトリンを用いた発生毒性試験の結果、ラット及びウサギにおいて奇形性はみられなかった。

各種毒性試験の結果から、最も低い用量で見られた影響は、*d*-T80-シフェノトリンを用いたイヌの 13 週間亜急性毒性試験で雌雄にみられた嘔吐及び 52 週間慢性毒性試験で雌にみられた嘔吐及び口腔粘膜の赤色化であり、NOAEL は 3 mg/kg 体重/日であった。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、*d*・*d*'T-シフェノトリンの急性毒性は *d*-T80-シフェノトリンよりやや強かったこと、NOAEL は *d*-T80-シフェノトリンを用いた試験で得られていることから、安全係数として 2 を追加することが適当と判断した。

これらのことから、シフェノトリンの ADI の設定に当たっては、この NOAEL に安全係数 200 を適用し、0.015 mg/kg 体重/日と設定した。

以上より、シフェノトリンの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

ADI 0.015 mg/kg 体重/日 (*d*・*d*'T-シフェノトリン及び *d*-T80-シフェノトリンを含む)

ばく露量については、当該評価結果を踏まえ基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 53 EPA 及び食品安全委員会における各種試験の NOAEL 等の比較

(投与量等、小数点以下四捨五入)

動物種	試験	被験物質及び投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日) 等	
			EPA (参照 52)	食品安全委員会
ラ ット	5 週間亜急性 混餌	<i>d</i> ・ <i>d</i> -T-シフェノトリン 雄：0、5、16、54、107 雌：0、6、17、57、118 <i>d</i> -T80-シフェノトリン 雄：220 雌：223		雄：54、雌：57 (<i>d</i> ・ <i>d</i> -T-シ フェノトリン) 振戦、飼料効率低値 体重増加抑制及び摂餌量低 値 (雄) 体重増加抑制傾向 (雌)
	13 週間亜急性 混餌	<i>d</i> -T80-シフェノトリン 雄：0、8、23、68、257 雌：0、9、27、88、215	雄：23.1、雌：27.2 過敏、外的刺激に対す る反応性増加	雄：23、雌：27 過敏、振戦
	6 か月間慢性 混餌	<i>d</i> -T80-シフェノトリン 雄：0、6、17、56 雌：0、7、20、65	雄：56、雌：65	雄：17、雌：20 体重増加抑制、摂餌量及び 摂水量低値
	104 週間慢性・ 発がん性併合 混餌	<i>d</i> -T80-シフェノトリン 雄：0、5、15、48 雌：0、6、18、59	雄：48、雌：59	雄：48、雌：18 毒性影響なし (雄) 体重増加抑制及び摂餌量低 値 (雌)
	2 世代繁殖 混餌	<i>d</i> -T80-シフェノトリン F ₀ 雄：0、7、19、64 F ₀ 雌：0、8、24、77 F _{1A} 雄：0、8、25、87 F _{1A} 雌：0、9、28、98 ※EPA： 0、8/9、24/28、63/77	母動物：63 繁殖：63 児動物：63	一般毒性 ・親動物 雄：25、雌：24 死亡 体重増加抑制 (雌) ・F1 児動物 雄：87、雌：98 毒性影響なし 生殖能 雄：64、雌：77 毒性所見なし
	妊娠前及び妊 娠初期投与試 験 皮下	<i>d</i> -T80-シフェノトリン 0、50、150、500	母動物：150 死亡、体重増加抑制 初期胚発生：500	一般毒性 (親動物) 雄：50、雌：150 死亡、体重増加抑制 受胎能及び初期胚発生 雌雄：500 毒性影響なし

動物種	試験	被験物質及び投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日) 等	
			EPA (参照 52)	食品安全委員会
	器官形成期投与試験 皮下	<i>d</i> -T80-シフェノトリン 0、50、150、500	-	一般毒性 母動物：150 死亡、体重増加抑制等 出生児：150 生存率低下 生殖能 F ₁ ：500 毒性影響なし
	周産期及び授乳期投与試験 皮下	<i>d</i> -T80-シフェノトリン 0、50、150、500	-	一般毒性 親動物：150 一過性の痙攣 出生児：150 生存率の低下 生殖能 F ₁ ：500 毒性影響なし
	急性神経毒性 経口	<i>d</i> -T80-シフェノトリン 0、25、50、100	雌雄：25 立ち上がり行動減少、 振戦	雌雄：25 立ち上がり行動減少、振戦
	亜急性神経毒性 混餌	<i>d</i> -T80-シフェノトリン 雄：0、18、37、73 雌：0、22、45、90	雄：73、雌：90	雄：73、雌：90 毒性所見なし
マウス	13週間亜急性 混餌	<i>d</i> -T80-シフェノトリン 雄：0、44、86、173、356 雌：0、58、114、224、 466	雄：86、雌：114 過敏、外的刺激に対する 反応性増加	雄：86、雌：114 過敏、尾の痙攣（雌）
	104週間発がん性試験	<i>d</i> -T80-シフェノトリン 雄：0、15、43、146 雌：0、16、47、155	雄：146、雌：155	雄：15、雌：16 腸間膜リンパ節リンパ濾胞 過形成の発現頻度増加 腎重量低値（雄）
イヌ	4週間亜急性 経口投与	<i>d</i> -T80-シフェノトリン 雌雄：10、100、300	雌雄：10 (LOAEL) 散瞳、流涎、嘔吐、振 戦、運動失調等	雌雄：10 (LOAEL) 神経症状
	13週間亜急性 経口投与	<i>d</i> -T80-シフェノトリン 雌雄：0、1、3、10、30	10 振戦、粘膜赤色又は蒼 白、嘔吐	雌雄：3 嘔吐
	52週間慢性毒 性 経口投与	<i>d</i> -T80-シフェノトリン 雌雄：0、3、10、30、60	雌雄：10 振戦、粘膜赤色又は蒼 白、嘔吐	雌：3 嘔吐、口腔粘膜の赤色化
ウサギ	器官形成期投与試験 皮下	<i>d</i> -T80-シフェノトリン 0、25、50、125	母動物：50 体重減少、体重増加抑 制、摂餌量低値 胚・胎児発生：250	一般毒性（母動物）：50 体重増加抑制及び摂餌量低 値 胚・胎児発生：125

動物種	試験	被験物質及び投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日) 等	
			EPA (参照 52)	食品安全委員会
	器官形成期投与試験 皮下	<i>d</i> -T80-シフェノトリン 0、50、125、250	母動物：50 体重減少、体重増加抑制、 摂餌量低値 胚・胎児発生：250	一般毒性（母動物）：50 体重増加抑制、摂餌量低値 胚・胎児発生：125
	シフェノトリン（ <i>d</i> -T80-シフェノトリン及び <i>d</i> ・ <i>d</i> -T-シフェノトリンを含む）の ADI（mg/kg 体重/日）		-	NOAEL：3 SF：200 ADI：0.015
	ADI 設定根拠試験			<i>d</i> -T80-シフェノトリンのイヌ 13 週間亜急性毒性、52 週間慢性毒性

<別紙 1 : 代謝物の略称及び化学名>

表 1 *d*T80-シフェノトリンのラットにおける主な代謝物

略称	化学名
ω <i>c</i> -Acid- <i>c</i> -cyphenothrin	(<i>RS</i>)- α -Cyano-3-phenoxybenzyl (1 <i>R</i>)- <i>cis</i> -3-[(<i>Z</i>)-2-carboxy-1-propenyl]-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate
ω <i>t</i> -Acid- <i>c</i> -cyphenothrin	(<i>RS</i>)- α -Cyano-3-phenoxybenzyl (1 <i>R</i>)- <i>cis</i> -3-[(<i>E</i>)-2-carboxy-1-propenyl]-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate
ω <i>c</i> -Alc- <i>c</i> -cyphenothrin	(<i>RS</i>)- α -Cyano-3-phenoxybenzyl (1 <i>R</i>)- <i>cis</i> -3-[(<i>Z</i>)-2-hydroxymethyl-1-propenyl]-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate
ω <i>t</i> -Alc- <i>c</i> -cyphenothrin	(<i>RS</i>)- α -Cyano-3-phenoxybenzyl (1 <i>R</i>)- <i>cis</i> -3-[(<i>E</i>)-2-hydroxymethyl-1-propenyl]-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate
ω <i>t</i> -Acid, 4'-OH- <i>c</i> -cyphenothrin	(<i>RS</i>)- α -Cyano-3-(4-hydroxyphenoxy)benzyl (1 <i>R</i>)- <i>cis</i> -3-[(<i>E</i>)-2-carboxy-1-propenyl]-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate
ω <i>t</i> -Acid, 2-OH(<i>t</i>)- <i>c</i> -cyphenothrin	(<i>RS</i>)- α -Cyano-3-phenoxybenzyl (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[(<i>E</i>)-2-carboxy-1-propenyl]-2-hydroxymethyl-2-methylcyclopropanecarboxylate
PBald	3-phenoxybenzaldehyde
PBacid free	3-phenoxybenzoic acid
PBacid glu.	3-Phenoxybenzoic acid glucuronide conjugate
PBacid gly.	3-Phenoxybenzoic acid glycine conjugate
2'-OH-PBacid free	3-(2-hydroxyphenoxy)benzoic acid
2'-OH-PBacid sul.	3-(2-Hydroxyphenoxy)benzoic acid sulfate conjugate
4'-OH-PBacid free	3-(4-hydroxyphenoxy)benzoic acid
4'-OH-PBacid sul.	3-(4-Hydroxyphenoxy)benzoic acid sulfate conjugate
4'-OH-PBacid glu.	3-(4-Hydroxyphenoxy)benzoic acid glucuronide conjugate
<i>t</i> or <i>c</i> -CA free	(1 <i>R</i>)- <i>trans</i> -3-[2-Methyl-1-propenyl]-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylic acid 又は(1 <i>R</i>)- <i>cis</i> -3-[2-Methyl-1-propenyl]-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylic acid

<i>t</i> or <i>c</i> -CA glu.	(1 <i>R</i>)- <i>trans</i> -3-[2-Methyl-1-propenyl]-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylic acid glucuronide conjugate 又は(1 <i>R</i>)- <i>cis</i> -3-[2-Methyl-1-propenyl]-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylic acid glucuronide conjugate
ω <i>t</i> -Acid- <i>t</i> -CA	(1 <i>R</i>)- <i>trans</i> -3-[(<i>E</i>)-2-Carboxyl-1-propenyl]-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylic acid
ω <i>c</i> -Acid- <i>t</i> -CA	(1 <i>R</i>)- <i>trans</i> -3-[(<i>Z</i>)-2-Carboxy-1-propenyl]-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylic acid
ω <i>t</i> -Alc- <i>t</i> -CA	(1 <i>R</i>)- <i>trans</i> -3-[(<i>E</i>)-2-Hydroxymethyl-1-propenyl]-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylic acid
ω <i>c</i> -Alc- <i>t</i> -CA	(1 <i>R</i>)- <i>trans</i> -3-[(<i>Z</i>)-2-Hydroxymethyl-1-propenyl]-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylic acid
ω <i>t</i> -Acid- <i>c</i> -CA	(1 <i>R</i>)- <i>cis</i> -3-[(<i>E</i>)-2-Carboxy-1-propenyl]-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylic acid
ω <i>c</i> -Acid- <i>c</i> -CA	(1 <i>R</i>)- <i>cis</i> -3-[(<i>Z</i>)-2-Carboxy-1-propenyl]-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylic acid
ω <i>t</i> -Alc- <i>c</i> -CA	(1 <i>R</i>)- <i>cis</i> -3-[(<i>E</i>)-2-Hydroxymethyl-1-propenyl]-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylic acid

(参照 7、8)

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称等	名称
Ach	acetylcholine : アセチルコリン
ADI	acceptable daily intake : 許容一日摂取量
ALB	albumin : アルブミン
ALP	alkaline phosphatase : アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	activated partial thromboplastin time : 活性化部分トロンボプラスチン時間
APVMA	Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority : オーストラリア農薬・動物用医薬品局
AST	aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve : 血 (漿) 中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-24hr}	時間 0 から 24 時間までの血 (漿) 中薬物濃度-時間曲線下面積
ChE	Cholinesterase : コリンエステラーゼ
C _{max}	maximum concentration : 最高血 (漿) 中濃度
CPK	creatine phosphokinase : クレアチンフォスフォキナーゼ
ECHA	European Chemicals Agency : 欧州化学庁
EPA	Environmental Protection Agency : 米国環境保護庁
FDA	Food and Drug Administration : 米国食品医薬品庁
FDP	fibrin/fibrinogen degradation products : フィブリン分解産物
GC	Gas chromatography : ガスクロマトグラフィー
Hb	Hemoglobin : ヘモグロビン
His	Histamine : ヒスタミン
HPLC	high pressure liquid chromatography : 高速液体クロマトグラフィー
5HT	5-hidroxitriptamina : セロトニン
LC ₅₀	50% lethal concentration : 半数致死濃度
LD ₅₀	50% lethal dose : 半数致死量
LDH	lactate dehydrogenase : 乳酸脱水素酵素
LOAEL	Lowest-observed-adverse-effect level : 最小毒性量
LSC	liquid scintillation counter : 液体シンチレーションカウンター
MCV	minimum inhibitory concentration : 最小発育阻止濃度
MCH	mean corpuscular hemoglobin : 平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration : 平均赤血球ヘモグロビン濃度
NOAEL	No-observed-adverse-effect level : 無毒性量
NOEL	No-observed-effect level : 無作用量
NZW	New Zealand White : ニューージーランドホワイト

PCV	packed cell volume : 血中血球容積 (ヘマトクリット)
PT	prothrombin time : プロトロンビン時間
RBC	red blood cells : 赤血球数
$T_{1/2}$	half life : 消失半減期
TG	triglyceride : トリグリセリド
TLC	thin-layer chromatography : 薄層クロマトグラフィー
T_{max}	maximum drug concentration time : 最高血 (漿) 中濃度到達時間
TP	total protein : 総タンパク量

<参照>

1. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社・日本液炭株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「カーボジェット・ファームクリン」 添付資料概要（非公表）
2. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社・日本液炭株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「カーボジェット・ファームクリン」 参考資料1（非公表）
3. 厚生労働省 農薬・動薬用医薬品部会事務局資料「シフェノトリン」
4. The Merck Index, 15th Ed.
5. IRAC (Insecticide Resistance Action Committee : 殺虫剤抵抗性対策委員会) IRAC 作用機構分類体系 日本語訳 第9.4版 2020年 3月発行
6. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社・日本液炭株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「カーボジェット・ファームクリン」 参考資料2（非公表）
7. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社・日本液炭株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「カーボジェット・ファームクリン」添付資料ト-1（非公表）
8. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社・日本液炭株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「カーボジェット・ファームクリン」添付資料ト-2（非公表）
9. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社・日本液炭株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「カーボジェット・ファームクリン」追加資料9（非公表）
10. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社・日本液炭株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「カーボジェット・ファームクリン」添付資料ホ-25（非公表）
11. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社・日本液炭株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「カーボジェット・ファームクリン」添付資料ホ-28（非公表）
12. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社・日本液炭株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「カーボジェット・ファームクリン」添付資料ホ-27（非公表）
13. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社・日本液炭株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「カーボジェット・ファームクリン」添付資料ホ-26（非公表）
14. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社・日本液炭株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「カーボジェット・ファームクリン」添付資料ホ-3（非公表）
15. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社・日本液炭株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「カーボジェット・ファームクリン」添付資料ホ-5（非公表）
16. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社・日本液炭株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「カーボジェット・ファームクリン」添付資料ホ-6（非公表）

17. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社・日本液炭株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「カーボジェット・ファームクリン」添付資料ホ-7（非公表）
18. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社・日本液炭株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「カーボジェット・ファームクリン」添付資料ホ-8（非公表）
19. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社・日本液炭株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「カーボジェット・ファームクリン」追加資料1（非公表）
20. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社・日本液炭株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「カーボジェット・ファームクリン」添付資料ホ-1（非公表）
21. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社・日本液炭株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「カーボジェット・ファームクリン」添付資料ホ-4（非公表）
22. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社・日本液炭株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「カーボジェット・ファームクリン」追加資料2（非公表）
23. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社・日本液炭株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「カーボジェット・ファームクリン」添付資料ホ-2（非公表）
24. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社・日本液炭株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「カーボジェット・ファームクリン」添付資料ホ-15（非公表）
25. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社・日本液炭株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「カーボジェット・ファームクリン」追加資料3（非公表）
26. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社・日本液炭株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「カーボジェット・ファームクリン」追加資料4（非公表）
27. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社・日本液炭株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「カーボジェット・ファームクリン」添付資料ホ-9（非公表）
28. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社・日本液炭株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「カーボジェット・ファームクリン」添付資料ホ-10（非公表）
29. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社・日本液炭株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「カーボジェット・ファームクリン」追加資料5（非公表）
30. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社・日本液炭株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「カーボジェット・ファームクリン」追加資料A（非公表）
31. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社・日本液炭株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「カーボジェット・ファームクリン」追加資料B（非公表）

- 表)
32. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社・日本液炭株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「カーボジェット・ファームクリン」添付資料ホ-11 (非公表)
 33. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社・日本液炭株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「カーボジェット・ファームクリン」添付資料ホ-14 (非公表)
 34. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社・日本液炭株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「カーボジェット・ファームクリン」添付資料ホ-13 (非公表)
 35. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社・日本液炭株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「カーボジェット・ファームクリン」添付資料ホ-12 (非公表)
 36. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社・日本液炭株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「カーボジェット・ファームクリン」追加資料 6 (非公表)
 37. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社・日本液炭株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「カーボジェット・ファームクリン」添付資料ホ-18 (非公表)
 38. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社・日本液炭株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「カーボジェット・ファームクリン」添付資料ホ-19 (非公表)
 39. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社・日本液炭株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「カーボジェット・ファームクリン」添付資料ホ-22 (非公表)
 40. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社・日本液炭株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「カーボジェット・ファームクリン」添付資料ホ-20 (非公表)
 41. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社・日本液炭株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「カーボジェット・ファームクリン」添付資料ホ-21 (非公表)
 42. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社・日本液炭株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「カーボジェット・ファームクリン」追加資料 7 (非公表)
 43. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社・日本液炭株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「カーボジェット・ファームクリン」追加資料 8 (非公表)
 44. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社・日本液炭株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「カーボジェット・ファームクリン」添付資料へ-9 (非公表)
 45. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社・日本液炭株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「カーボジェット・ファームクリン」添付資料ホ-29 (非公表)
 46. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社・日本液炭株式会社 動物用医薬品

製造販売承認申請書「カーボジェット・ファームクリン」添付資料ホ-23（非公表）

47. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社・日本液炭株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「カーボジェット・ファームクリン」添付資料ホ-24（非公表）
48. APVMA, Acceptable daily intakes for agricultural and veterinary chemicals, Edition 1/2022, current as of 31 March 2022., <https://apvma.gov.au/node/26596>
49. Biocidal Products Committee (BPC), Opinion on the application for approval of the active substance: Cyphenothrin Product type: 18, Adopted 14 December 2017
50. ECHA, Greece, Regulation (EU) No 528/2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products, Evaluation of active substances, Assessment Report, Cyphenothrin, Product-type 18, February 2018
51. EU, COMMISSION IMPLEMENTING REGULATION (EU) 2018/1292 of 25 September 2018 approving cyphenothrin as an existing active substance for use in biocidal products of product-type 18
52. U.S. EPA, MEMORANDUM (September 29, 2016), Cyphenothrin: Draft Human Health Risk Assessment for Registration Review. (EPA-HQ-OPP-2009-0842-0032)
53. U.S. EPA, Re-Evaluation of the FQPA Safety Factor for Pyrethroids: Updated Literature and CAPHRA Program Data Review. July 1, 2019
54. U.S. EPA, Cyphenothrin, Interim Registration Review Decision Case Number 7412, September 2020 (EPA-HQ-OPP-2009-0842)