

(案)

農薬・動物用医薬品評価書

シフルトリン

2021年4月

食品安全委員会農薬第四専門調査会

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	5
○ 食品安全委員会委員名簿.....	5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 食品安全委員会農薬第四専門調査会専門委員名簿.....	8
○ 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿.....	8
○ 要 約.....	10
I. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要.....	11
1. 用途.....	11
2. 有効成分の一般名.....	11
3. 化学名.....	11
4. 分子式.....	11
5. 分子量.....	11
6. 構造式.....	11
7. 開発の経緯.....	11
II. 安全性に係る試験の概要.....	13
1. 動物体内運命試験.....	13
1. シフルトリン.....	13
(1) ラット①.....	13
(2) ラット②.....	16
(3) ラット③.....	17
(4) 牛.....	18
(5) 鶏.....	19
2. beta-シフルトリン.....	20
(1) ラット.....	20
2. 植物体内運命試験.....	24
1. シフルトリン.....	24
(1) だいず.....	24
(2) りんご.....	25
(3) ばれいしょ.....	25
(4) 小麦.....	26
(5) わた.....	27
(6) トマト.....	28
(7) 培養植物細胞<参考資料>.....	28
(8) 後作物.....	29
2. beta-シフルトリン.....	29
(1) てんさい.....	29

3.	土壤中運命試験	31
	(1) 好気的土壤中及び好気的/嫌気的湛水土壤中運命試験	31
	(2) カラムリーチング試験	31
	(3) 土壤表面光分解試験	32
4.	水中運命試験	32
	(1) 加水分解試験	32
	(2) 水中光分解試験 (自然水)	32
	(3) 水中光分解試験 (緩衝液)	33
5.	土壤残留試験	33
6.	作物等残留試験	33
	(1) 作物残留試験	33
	(2) 畜産物残留試験	33
7.	一般薬理試験	37
8.	急性毒性試験	39
8. 1.	シフルトリン	39
	(1) 急性毒性試験	39
	(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	45
	(3) 急性遅発性神経毒性試験 (鶏) ①	46
	(4) 急性遅発性神経毒性試験 (鶏) ②	46
	(5) 急性遅発性神経毒性試験 (鶏) ③	47
	(6) 急性遅発性神経毒性試験 (鶏) ④<参考資料>	47
	(7) 急性遅発性神経毒性試験 (鶏、吸入)	48
	(8) 急性遅発性神経毒性試験 (鶏、経皮)	48
8. 2.	beta-シフルトリン	48
	(1) 急性毒性試験	48
	(2) 急性神経毒性試験 (ラット) ①	51
	(3) 急性神経毒性試験 (ラット) ②<参考資料>	52
	(4) 急性神経毒性試験 (ラット) ③<参考資料>	52
	(5) 急性神経毒性試験 (ラット) ④<参考資料>	52
9.	眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	53
9. 1.	シフルトリン	53
9. 2.	beta-シフルトリン	53
10.	亜急性毒性試験	53
10. 1.	シフルトリン	53
	(1) 4週間亜急性毒性試験 (ラット) ①	53
	(2) 4週間亜急性毒性試験 (ラット) ②	54
	(3) 4週間亜急性毒性試験 (ラット) ③	55
	(4) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ①	55
	(5) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ②	56
	(6) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	57

(7) 4週間亜急性毒性試験 (マウス)	57
(8) 6か月間亜急性毒性試験 (イヌ)	58
(9) 90日間反復吸入毒性試験 (ラット)	58
(10) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	59
(11) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)	59
10. 2. beta-シフルトリン	59
(1) 4週間亜急性毒性試験 (ラット)	59
(2) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	60
(3) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	61
(4) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	62
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	62
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ) ①	62
(2) 1年間慢性毒性試験 (イヌ) ②	63
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①	63
(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②	64
(5) 23か月間発がん性試験 (マウス)	65
(6) 18か月間発がん性試験 (マウス)	65
12. 生殖発生毒性試験	66
12. 1. シフルトリン	66
(1) 3世代繁殖試験 (ラット)	66
(2) 2世代繁殖試験 (ラット) ①	67
(3) 2世代繁殖試験 (ラット) ② (追加試験)	68
(4) 発生毒性試験 (ラット) ①	68
(5) 発生毒性試験 (ラット) ②	69
(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ①	69
(7) 発生毒性試験 (ウサギ) ②	69
(8) 発生毒性試験 (ウサギ) ③ <参考資料>	70
12. 2. beta-シフルトリン	70
(1) 発生毒性試験 (ラット)	70
(2) 発達神経毒性試験 (ラット)	70
13. 遺伝毒性試験	71
13. 1. シフルトリン	71
13. 2. beta-シフルトリン	73
14. その他の試験	74
(1) 神経組織に対する形態学的影響確認試験	74
(2) 傾斜板試験 (ラット) ①	75
(3) 傾斜板試験 (ラット) ② <参考資料>	76
(4) 4週間免疫毒性試験 (ラット)	76
(5) 内分泌かく乱物質スクリーニング試験	76
(6) 体内吸収に対する溶媒の影響比較試験 (ラット)	77

(7) ヒトにおける安全性及び忍容性試験（吸入）	78
Ⅲ. 食品健康影響評価	79
▪ 別紙 1：代謝物/分解物略称	99
▪ 別紙 2：検査値等略称	100
▪ 別紙 3：作物残留試験成績（シフルトリン）	101
▪ 別紙 4：畜産物残留試験成績（シフルトリン）	111
▪ 参照	118

＜審議の経緯＞

1988年	10月	25日	初回農薬登録
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照1）
2012年	8月	16日	農林水産大臣から飼料中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（24消安第2283号）
2012年	8月	21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0821第11号）、関係書類の接受（参照2～18）
2012年	8月	27日	第444回食品安全委員会（要請事項説明）
2019年	9月	5日	厚生労働大臣から残留基準設定（小麦、ばれいしょ等）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0905第5号）、関係書類の接受（参照19、20）
2019年	9月	10日	第756回食品安全委員会（要請事項説明）
2019年	12月	6日	第87回農薬専門調査会評価第三部会
2020年	1月	31日	第88回農薬専門調査会評価第三部会
2020年	6月	11日	第2回農薬第四専門調査会
2021年	2月	19日	第240回動物用医薬品専門調査会
2021年	4月	6日	第811回食品安全委員会（報告）

＜食品安全委員会委員名簿＞

(2015年6月30日まで)	(2017年1月6日まで)	(2018年6月30日まで)
熊谷 進（委員長）	佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）	山添 康（委員長代理）	山添 康（委員長代理）
山添 康（委員長代理）	熊谷 進	吉田 緑
三森国敏（委員長代理）	吉田 緑	山本茂貴
石井克枝	石井克枝	石井克枝
上安平冽子	堀口逸子	堀口逸子
村田容常	村田容常	村田容常

(2018年7月1日から)

佐藤 洋（委員長）
山本茂貴（委員長代理）
川西 徹
吉田 緑
香西みどり
堀口逸子
吉田 充

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

(2014年3月31日まで)

- 幹事会

納屋聖人（座長）	上路雅子	松本清司
西川秋佳*（座長代理）	永田 清	山手丈至**
三枝順三（座長代理**）	長野嘉介	吉田 緑
赤池昭紀	本間正充	
- 評価第一部会

上路雅子（座長）	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀（座長代理）	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍
- 評価第二部会

吉田 緑（座長）	栗形麻樹子	藤本成明
松本清司（座長代理）	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充
- 評価第三部会

三枝順三（座長）	小野 敦	永田 清
納屋聖人（座長代理）	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一
- 評価第四部会

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

(2016年3月31日まで)

- 幹事会

西川秋佳（座長）	小澤正吾	林 真
納屋聖人（座長代理）	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑*
- 評価第一部会

上路雅子（座長）	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀（座長代理）	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		
- 評価第二部会

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

栗形麻樹子

・評価第三部会

三枝順三（座長）
納屋聖人（座長代理）
太田敏博
小野 敦

高木篤也
田村廣人
中島美紀
永田 清

中山真義
八田稔久
増村健一
義澤克彦

・評価第四部会

西川秋佳（座長）
長野嘉介（座長代理）
井上 薫**
加藤美紀

佐々木有
代田眞理子
玉井郁巳
中塚敏夫

本多一郎
森田 健
山手丈至
與語靖洋

* : 2015年6月30日まで

** : 2015年9月30日まで

(2018年3月31日まで)

・幹事会

西川秋佳（座長）
納屋聖人（座長代理）
浅野 哲
小野 敦

三枝順三
代田眞理子
清家伸康
中島美紀

長野嘉介
林 真
本間正充*
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）
相磯成敏
小澤正吾

栗形麻樹子
佐藤 洋
清家伸康
豊田武士
林 真

平林容子
本多一郎
森田 健
山本雅子
若栗 忍

・評価第二部会

三枝順三（座長）
小野 敦（座長代理）
納屋聖人（座長代理）
腰岡政二
杉原数美

高木篤也
中島美紀
中島裕司
中山真義
根岸友恵

八田稔久
福井義浩
本間正充*
美谷島克宏
義澤克彦

・評価第三部会

西川秋佳（座長）
長野嘉介（座長代理）
與語靖洋（座長代理）
石井雄二
太田敏博

加藤美紀
川口博明
久野壽也
篠原厚子
代田眞理子

高橋祐次
塚原伸治
中塚敏夫
増村健一
吉田 充

* : 2017年9月30日まで

(2020年3月31日まで)

・幹事会

西川秋佳（座長）
納屋聖人（座長代理）

代田眞理子
清家伸康

本間正充
松本清司

赤池昭紀	中島美紀	森田 健
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
小野 敦	長野嘉介	
・評価第一部会		
浅野 哲 (座長)	篠原厚子	福井義浩
平塚 明 (座長代理)	清家伸康	藤本成明
堀本政夫 (座長代理)	豊田武士	森田 健
赤池昭紀	中塚敏夫	吉田 充*
石井雄二		
・評価第二部会		
松本清司 (座長)	栗形麻樹子	山手丈至
平林容子 (座長代理)	中島美紀	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)	代田眞理子	西川秋佳
乾 秀之	高橋祐次	根岸友恵

* : 2018年6月30日まで

<食品安全委員会農薬第四専門調査会専門委員名簿>

(2020年4月1日から)

小野 敦 (座長)	小林健一	中山真義
佐藤 洋 (座長代理)	杉原数美	藤井咲子
石井雄二	高木篤也	本多一郎
太田敏博	永田 清	安井 学
楠原洋之		

<第2回農薬第四専門調査会専門参考人名簿>

納屋聖人

<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

(2020年4月1日から)

青山博昭 (座長)	島田章則	寺岡宏樹
小川久美子 (座長代理)	島田美樹	能美健彦

青木博史
石川さと子
石塚真由美

下地善弘
須永藤子
辻 尚利

中西 剛
宮田昌明
山本昌美

要 約

ピレスロイド系殺虫剤である「シフルトリン」(CAS No.68359-37-5)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。また、シフルトリンを構成する光学異性体 8 種の存在比が異なる beta-シフルトリンについても合わせて評価を行った。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、牛及び鶏)、植物体内運命(だいず、りんご等)、作物等残留、急性神経毒性(ラット)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2 世代及び 3 世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、発達神経毒性(ラット)、遺伝毒性、免疫毒性等である。

各種毒性試験結果から、シフルトリンの投与による影響は、主に神経系(流涎、歩行異常等)及び体重(増加抑制)に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。beta-シフルトリンの投与による影響は、主に神経系(流涎、歩行異常等)及び体重(増加抑制)に認められた。発達神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質をシフルトリン(親化合物のみ: beta-シフルトリンを含む。)と設定した。

シフルトリン及び beta-シフルトリンの各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、beta-シフルトリンのイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験における無毒性量である 2.38 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.023 mg/kg 体重/日をシフルトリン及び beta-シフルトリンの許容一日摂取量(ADI)と設定した。

また、シフルトリン及び beta-シフルトリンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、beta-シフルトリンのイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験における無毒性量である 2.38 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.023 mg/kg 体重をシフルトリン及び beta-シフルトリンの急性参照用量(ARfD)と設定した。

I. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：シフルトリン

英名：cyfluthrin (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(RS)- α -シアノ-4-フルオロ-3-フェノキシベンジル=
(1RS,3RS,1RS,3SR)-3-(2,2-ジクロロビニル)-2,2-ジメチル
シクロプロパンカルボキシラート

英名：(RS)- α -cyano-4-fluoro-3-phenoxybenzyl=
(1RS,3RS;1RS,3SR)-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-dimethyl
cyclopropanecarboxylate

CAS (No.68359-37-5)

和名：シアノ(4-フルオロ-3-フェノキシフェニル)メチル=3-(2,2-
ジクロロエテニル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシラート

英名：cyano(4-fluoro-3-phenoxyphenyl)methyl 3-(2,2-
dichloroethenyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate

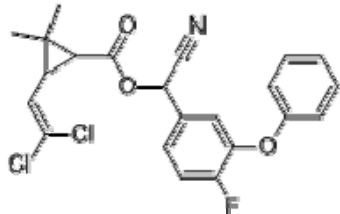
4. 分子式



5. 分子量

434.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

シフルトリンは、バイエル社により開発されたピレスロイド系の殺虫剤であり、末梢又は中枢神経の軸索に作用し、反復興奮による痙攣や麻痺を引き起こすことで殺虫効果を示すと考えられている。

シフルトリンは国内では 1988 年に初回農薬登録された。また、米国、豪州等ではシフルトリンに加え、異なる光学異性体比を有する beta-シフルトリンが登録されているが、国内では登録されていない。

動物用医薬品としては、畜・鶏舎内及びその周辺の衛生害虫の駆除を目的としたシフルトリンを有効成分とする噴霧剤が 1991 年に承認されている。海外ではシフルトリン及び beta-シフルトリンが衛生害虫あるいは外部寄生虫の駆除を目的とした噴霧剤、ポアオン¹剤又はイヤータグ剤として使用されている。（参照 11、12、27）

ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されており、今回、小麦、ばれいしょ等の残留基準値変更に係る要請及び飼料中の残留基準値設定の要請がなされている。

¹ pour-on : 薬剤を全身に散布せず、少量を動物の背にかける技術

II. 安全性に係る試験の概要

シフルトリンは 8 種の光学異性体を有効成分とするが、シフルトリンとは異なる光学異性体比を有する beta-シフルトリンが海外で使用されている。

シフルトリン及び beta-シフルトリンの光学異性体の比率は、表 1 に示されている。(参照 9、22)

表 1 シフルトリン及び beta-シフルトリンに含まれる光学異性体の存在比率

異性体	シフルトリン	beta-シフルトリン
$1R,3R,\alpha R + 1S,3S,\alpha S = 1:1$; <i>cis</i>	23%~27%	$\leq 2\%$
$1R,3R,\alpha S + 1S,3S,\alpha R = 1:1$; <i>cis</i>	17%~21%	30%~40%
$1R,3S,\alpha R + 1S,3R,\alpha S = 1:1$; <i>trans</i>	32%~36%	$\leq 3\%$
$1R,3S,\alpha S + 1S,3R,\alpha R = 1:1$; <i>trans</i>	21%~25%	57%~67%

各種運命試験 [II. 1~4] は、表 2 に示された標識体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) からシフルトリン又は beta-シフルトリンの濃度 (mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$) に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は、別紙 1 及び 2 に示されている。

表 2 標識体の略称及び標識位置

略称	標識位置
[flu- ¹⁴ C]シフルトリン	フルオロフェニル基の炭素を均一に標識したもの
[phe- ¹⁴ C]シフルトリン	フェニル基の炭素を均一に標識したもの
[cyc- ¹⁴ C]シフルトリン	シクロプロピル基 1 位の炭素を標識したもの
[flu- ¹⁴ C]beta-シフルトリン	フルオロフェニル基の炭素を均一に標識したもの
[cyc- ¹⁴ C]beta-シフルトリン	シクロプロピル基 1 位の炭素を標識したもの

1. 動物体内運命試験

1. 1. シフルトリン

(1) ラット①

① 吸収

a. 血中濃度推移

[flu-¹⁴C]シフルトリンを SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に 0.5 mg/kg 体重 (以下 [1.] において「低用量」という。) で単回経口投与又は SD ラット (一群雄 5 匹) に 10 mg/kg 体重 (以下 [1.] において「高用量」という。) で単回経口投与若しくは低用量で静脈内投与して、血中濃度推移について検討された。いずれも溶媒として 5%クレモホア EL 水溶液が用いられた。

各投与群における血漿中薬物動態学的パラメータは表 3 に示されている。

経口投与後の吸収は速やかで、 T_{\max} は低用量及び高用量とも投与 1.5 時間後であった。雌雄及び投与量による顕著な差はみられなかった。(参照 4、20~22)

表 3 血漿中薬物動態学的パラメータ

標識体	[flu- ¹⁴ C]シフルトリン			
	経口			静脈内
投与方法	0.5 mg/kg 体重			0.5 mg/kg 体重
投与量	0.5 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重	0.5 mg/kg 体重
性別	雄	雌	雄	雄
T _{max} (hr)	1.5	1.5	1.5	/
P _{max}	2.1	2.9	2.0	/
T _{1/2} (hr)	第 1 相	0.52	0.55	0.54
	第 2 相	2.0	1.8	3.2
	第 3 相	8.3	8.8	12
	第 4 相	/	/	/
AUC _{0-∞}	14	26	14	43

/ : 該当なし

注) 相対濃度 P = 組織中の ¹⁴C 濃度(μg/g) / 投与した ¹⁴C 濃度(μg/g) で定義され、P_{max} はその最大値を表す。AUC は P を用いて算出された。

b. 吸収率

尿及び糞中排泄試験 [1. 1. (1) ③a.] における尿及び組織中の残留放射能の合計から、投与後 48 時間における吸収率は少なくとも低用量の雄で 75.3%、雌で 63.3%、高用量の雄で 60.5%と算出された。また、胆汁中排泄試験 [1. 1. (1) ③b.] における尿、胆汁及び組織中の残留放射能の合計から、投与後 48 時間における吸収率は少なくとも 88.2%と算出された。

② 分布

SD ラット (雄 5 匹) に [flu-¹⁴C]シフルトリンを高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。また、[flu-¹⁴C]シフルトリンを SD ラット (雄 1 匹) に低用量で静脈内投与又は SD ラット (雄 5 匹) に高用量で単回経口投与して、オートラジオグラフィによる組織内の放射能分布が検討された。いずれも溶媒として 5%クレモホア EL 水溶液が用いられた。

高用量単回経口投与における主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 4 に示されている。

臓器及び組織中の残留放射能濃度は、主に肝臓、腎臓、副腎及び腎脂肪で高く認められた。

オートラジオグラフィによる組織内放射能分布において、静脈内投与では、投与 5 分後放射能は血液並びに副腎、肝臓、脾臓及び肺などの臓器に高濃度で分布していた。経口投与では、投与 24 時間後には臓器 (心臓を除く。) 及び組織 (脂肪組織を除く。) において、放射能は著しく減少した。(参照 4、20~22)

表4 高用量単回経口投与における各臓器及び組織における残留放射能濃度
(相対濃度 P)

標識体	性別	採取時間 (hr)	残留放射能濃度
[flu- ¹⁴ C] シフルトリン	雄	1.5	血漿(220)、肝臓(170)、腎臓(130)、副腎(73)、赤血球(48)、腎脂肪(36)、皮膚(35)
		24	腎脂肪(24)、血漿(12)、肝臓(8.3)、腎臓(7.0)、副腎(5.3)、皮膚(5.0)、坐骨神経(4.2)
		240	腎脂肪(6.1)、肝臓(0.43)、坐骨神経(0.38)、副腎(0.19)、筋肉(0.14)、皮膚(0.13)、腎臓(0.13)、血漿(0.061)

注) 相対濃度 P = 組織中の ¹⁴C 濃度(μg/g) / 投与した ¹⁴C 濃度(μg/g)

③ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

SD ラット (一群雌雄各 4 又は 5 匹) に [flu-¹⁴C] シフルトリンを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は低用量で静脈内投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。いずれも溶媒として 5% クレモホア EL 水溶液が用いられた。

投与後 48 時間の尿、糞及び呼気中排泄率は表 5 に示されている。

投与量及び雌雄による差はなく、投与後 48 時間で尿中に 59.1% TAR ~ 74.2% TAR、糞中に 24.5% TAR ~ 39.3% TAR 排出された。主に尿中に排泄され、呼気中への排泄は認められなかった。(参照 4、20~22)

表5 投与後 48 時間の尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

投与方法	経口				静脈内
	0.5 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重		
性別	雄	雌	雄 ^a		雄
尿	74.2	61.7	65.9	59.1	69.5
糞	24.5	36.7	32.4	39.3	24.1
呼気	NA	NA	NA	<0.001	NA
消化管	0.21	0.60	0.25	0.30	0.75
動物体内(消化管を除く。)	1.1	1.6	1.4	1.4	5.7

注) 数値は回収率で補正した値。

NA : 分析せず

^a : 異なる 2 群の結果。

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット (雄 4 匹) に [flu-¹⁴C] シフルトリンを低用量で単回十二指腸内投与 (溶媒 : 5% クレモホア EL 水溶液) して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 6 に示されている。

投与後 48 時間の胆汁中排泄率は 33.5% TAR であり、本試験並びに尿及び糞中排泄試験 [1.1.(1)③a.] における糞中排泄率から、投与放射能の一部では腸肝循環による再吸収が示唆された。(参照 4、20~22)

表 6 投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁排泄率 (%TAR)

投与量	0.5 mg/kg 体重
性別	雄
尿	54.2
糞	11.6
胆汁	33.5
消化管	0.15
動物体内(消化管を除く。)	0.49

(2) ラット②

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[flu-¹⁴C]シフルトリンを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は非標識のシフルトリンを低用量で 14 日間経口投与後、15 日目に[flu-¹⁴C]シフルトリンを低用量で単回経口投与（以下 [1.1.(2)及び(3)] において「反復投与」という。）し、また、低用量で単回静脈内投与して、動物体内運命試験が実施された。いずれも溶媒として 5%クレモホア EL 水溶液が用いられた。

① 排泄

投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。

経口投与において、投与放射能は主に尿中に排泄され、尿中に 57.7%TAR～70.8%TAR、糞中に 23.3%TAR～36.6%TAR が排泄された。静脈内投与においては投与後 48 時間で 79.3%TAR～84.2%TAR が尿及び糞中に排泄された。（参照 4、13、20～22）

表 7 投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口				反復経口		静脈内	
	0.5 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重		0.5 mg/kg 体重/日		0.5 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	70.8	57.7	61.7	57.8	62.8	58.2	60.3	57.1
糞	25.0	34.3	31.7	36.6	23.3	33.1	23.9	22.2
動物体内 ^a	1.3	2.0	1.5	2.5	1.3	2.2	5.8	8.3

^a：皮膚、消化管、消化管以外の臓器及び組織中の放射能合計

② 代謝

投与後 48 時間の尿及び糞中における代謝物は表 8 に示されている。

尿中では、未変化のシフルトリンは認められず、主な代謝物として[VIII]の抱合体が認められたほか、[VI]、[VIII]及び[X]が認められた。糞中では、未変化のシフルトリンが最大 18.4%TAR 認められ、主な代謝物として[VIII]が認められた。

ラットにおけるシフルトリンの主要代謝経路は、①エステル結合の加水分解及びベンジル位炭素の水酸化による代謝物[VI]の生成、②代謝物[VI]のフェノキシ環 4 位の水酸化による代謝物[VIII]の生成、④代謝物[VI]及び[VIII]のカルボキシ基のグリシン抱合、水酸基のグルクロン酸又は硫酸抱合体の生成と考えられた。

(参照 4、9、13、20～22)

表 8 投与 48 時間後の尿及び糞中における代謝物 (%TAR)

投与方法	投与量	性別	試料	シフルトリン	代謝物
単回経口	0.5 mg/kg 体重	雄	尿	ND	[VIII]抱合体 ^a (41.4)、[VI](9.2)、[X](5.9)、[VIII](2.8)、[XI]抱合体 ^a (2.6)
			糞	10.1	[VIII](0.7)、[VI](0.1)、[XI]抱合体 ^a (0.1)
		雌	尿	ND	[VIII]抱合体 ^a (39.1)、[VI](7.8)、[VIII](4.1)、[XI]抱合体 ^a (2.7)、[X](2.5)
			糞	15.1	[VIII](6.0)、[X](0.3)
	10 mg/kg 体重	雄	尿	ND	[VIII]抱合体 ^a (34.0)、[VI](22.9)、[VIII](1.7)、[XI]抱合体 ^a (0.8)、[X](0.5)
			糞	15.7	[VIII](1.1)、[X](0.4)
		雌	尿	ND	[VIII]抱合体 ^a (34.2)、[VI/X](16.7)、[VIII](4.4)、[XI]抱合体 ^a (2.0)
			糞	18.4	[VIII](4.1)
反復経口	0.5 mg/kg 体重/日	雄	尿	ND	[VIII]抱合体 ^a (50.5)、[VI](9.8)、[VIII](3.7)、[X](3.5)、[XI]抱合体 ^a (2.0)
			糞	0.1	[VIII](1.1)、[XI]抱合体 ^a (0.1)
		雌	尿	ND	[VIII]抱合体 ^a (38.6)、[VI](9.3)、[VIII](3.7)、[XI]抱合体 ^a (2.4)、[X](2.3)
			糞	0.1	[VIII](4.3)、[XI]抱合体 ^a (0.4)、[VI](0.3)、[X](0.2)
静脈内	0.5 mg/kg 体重	雄	尿	ND	[VIII]抱合体 ^a (42.2)、[VI](10.9)、[VIII](2.6)、[X](2.2)、[XI]抱合体 ^a (1.4)
			糞	0.4	[VIII](1.7)、[VIII]抱合体 ^a (0.1)、[XI]抱合体 ^a (0.1)
		雌	尿	ND	[VIII]抱合体 ^a (38.8)、[VI](9.5)、[VIII](3.9)、[X](2.0)、[XI]抱合体 ^a (1.3)
			糞	0.4	[VIII](4.3)、[VI](0.3)、[VIII]抱合体 ^a (0.2)

ND：検出されず

^a：同定はされていないが、グルクロン酸又は硫酸抱合体と考えられた。

(3) ラット③

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[flu-¹⁴C]シフルトリンを低用量若しくは高用量で単回経口投与、低用量で反復投与、低用量で単回静脈内投与又は胆管カニューレを挿入した SD ラット（雄 5 匹）に低用量で十二指腸内投与して、動物体内運命試験が実施された²。

経口投与群において、高用量投与群の雌を除き、約 90%TAR が吸収された。吸収の T_{1/2} は約 30 分であった。約 98%TAR が投与 48 時間以内に排出された。尿への排泄割合は雌に比べて雄で高かった。呼気への排出は 0.001%未満であった。結果に投与量による顕著な差はみられなかった。

静脈内投与群において、放射能の減衰には二相性が認められ、半減期は第 1 相

² 溶媒について、参照した資料に記載がなかった。

で2時間、第2相で20時間であった。投与後48時間で93%**TAR**～95%**TAR**が排泄され、尿への排泄割合は雌に比べて雄で高かった。

十二指腸内投与群において、投与後48時間の胆汁中排泄率は約33%**TAR**であり、その約半分は2時間以内に排泄された。

分布量は約17%**TAR**であり、これは主に細胞外液の分布量と一致した。残留放射能は脂肪、卵巣、副腎、肝臓、脾臓などの臓器に高濃度で分布していた。

結果に反復投与と単回投与による顕著な差は認められなかった。（参照13、21）

（4）牛³

搾乳牛（ホルスタイン種、雌1頭）に、[phe-¹⁴C]シフルトリンを0.5 mg/kg体重の用量で1日1回、5日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。乳汁は1日2回、臓器及び組織は最終投与翌日に採取された。

乳汁中の残留放射能濃度は投与3日以降に定常状態（0.047～0.079 µg/g）に達した。乳汁中の残留放射能は98%**TRR**が抽出され、全て未変化のシフルトリンであった。

各臓器及び組織中の残留放射能濃度及び代謝物は表9に示されている。

組織中の放射能濃度は肝臓が0.622 µg/gと最も高く、次いで脂肪及び腎臓で高かった。

組織中の残留放射能の多くは未変化のシフルトリンであり、主要代謝物として肝臓中に[IV]が14%**TRR**、腎臓中に[V]が43%**TRR**認められた。（参照4、9、13、20、21）

³ 本評価書において、原則として実験動物種及び人はカタカナ、評価対象動物用医薬品の使用対象となる動物等は漢字又はひらがなで記載する。

表9 各臓器及び組織中の残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

試料	総残留放射能 ($\mu\text{g/g}$)	抽出画分				抽出残渣	
			シフル トリン	[IV]	[V]		
肝臓	0.622	100 (0.622)	86 (0.535)	14 (0.087)	ND	ND	
腎臓	0.188	99 (0.186)	56 (0.105)	ND	43 (0.081)	1 (0.002)	
心臓	0.040	100 (0.040)	71 (0.028)	ND	29 (0.012)	ND	
筋肉	肩	0.021	98 (0.020)	98 (0.020)	ND	ND	2 (0.001)
	円回内筋	0.022	99 (0.022)	99 (0.022)	ND	ND	1 (<0.001)
	腰	0.028	100 (0.028)	100 (0.028)	ND	ND	ND
脂肪	皮下	0.122	93 (0.113)	93 (0.113)	ND	ND	7 (0.009)
	腎周囲	0.229	100 (0.229)	100 (0.229)	ND	ND	ND
	大網	0.234	96 (0.225)	96 (0.225)	ND	ND	4 (0.009)

() : $\mu\text{g/g}$ 、ND : 検出されず

(5) 鶏

産卵鶏 (白色レグホン、雌 5羽) に、 $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ シフルトリンを 5 mg/kg 体重の用量で 5 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。卵は 1 日 1 回、各臓器及び組織は最終投与 2 時間後に採取された。

各試料中の残留放射能濃度及び代謝物は表 10 に示されている。

卵中の残留放射能濃度は最大で 0.05 $\mu\text{g/g}$ であった。臓器及び組織中の残留放射能濃度は、腎臓で 4.7 $\mu\text{g/g}$ と最も高く、次いで肝臓で高かった。

卵、臓器及び組織中の主な成分として未変化のシフルトリンが認められ、10%TRR を超える代謝物として[VI]及び[VIII] (いずれも筋肉、皮膚、心臓、肝臓及び腎臓) が認められた。また、各試料の抽出残渣を酸加水分解した結果、代謝物[VI]及び[VIII]の抱合体が最大 1%TRR 及び 3%TRR 認められた。(参照 4、9、20)

表 10 各試料中の残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

試料	総残留放射能 (µg/g)	抽出画分	代謝物						抽出残渣	
			シフルトリン	[III]	[VI]	[VIII]	未同定代謝物 ①	未同定代謝物 ②		
肝臓	3.0	60 (1.80)	12 (0.36)	1 (0.03)	12 (0.36)	10 (0.30)	6 (0.18)	4 (0.12)	40 (1.20)	
腎臓	4.7	61 (2.87)	9 (0.42)	1 (0.05)	11 (0.52)	12 (0.56)	12 (0.56)	1 (0.05)	39 (1.83)	
心臓	0.4	81 (0.324)	16 (0.064)	ND	26 (0.104)	19 (0.076)	ND	ND	19 (0.076)	
皮膚	0.4	79 (0.316)	28 (0.112)	ND	19 (0.076)	13 (0.052)	ND	ND	21 (0.084)	
筋肉	胸	0.2	81 (0.162)	39 (0.078)	ND	15 (0.030)	11 (0.022)	ND	ND	19 (0.038)
	砂囊	1.62	86 (1.38)	40 (0.64)	ND	13 (0.21)	11 (0.18)	7 (0.11)	ND	15 (0.24)
	腿・脚	0.3	82 (0.246)	21 (0.063)	ND	21 (0.063)	20 (0.060)	ND	ND	18 (0.054)
脂肪	0.2	83 (0.166)	75 (0.150)	2 (0.004)	3 (0.006)	ND	ND	ND	17 (0.034)	
卵 ^a	0.05	75 (0.0375)	56 (0.0286)	6 (0.0030)	4 (0.0020)	7 (0.0035)	ND	ND	25 (0.0125)	

() : µg/g、ND : 検出されず

a : 投与 4 日目の試料。

畜産動物におけるシフルトリンの主要代謝経路は、①シアノ基の酸化による代謝物[III]の生成、②エステル結合の加水分解及びシアノ基の脱離による代謝物[IV]の生成とそれに続くベンジル位炭素の酸化による代謝物[VI]の生成、③代謝物[IV]のベンジル位炭素の還元による代謝物[V]の生成、④代謝物[VI]のフェノキシ環 4 位の水酸化による代謝物[VIII]の生成、⑤代謝物[VI]及び[VIII]の抱合体の生成と考えられた。

1. 2. beta-シフルトリン

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に[cyc-¹⁴C]beta-シフルトリンを低用量又は高用量で単回経口投与（溶媒：ポリエチレングリコール 400）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 11 に示されている。

血漿中放射能は、低用量投与群においては投与 0.5 時間後、高用量投与群においては投与 6～8 時間後に C_{max} に達した。薬物動態学的パラメータに雌雄による顕著な差は認められなかった。（参照 4、20）

表 11 血漿中薬物動態学的パラメータ

標識体	[cyc- ¹⁴ C]beta-シフルトリン			
投与量	0.5 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	0.5	0.5	8	6
C _{max} (μg/g)	0.105	0.292	1.47	1.44
T _{1/2} (hr)	13.9	9.5	42.2	49.9
AUC _{0-t} (hr・μg/g)	1.89	1.99	34.6	23.1

b. 吸収率

排泄試験 [1. 2. (1)④] における尿、ケージ洗浄液、呼気、臓器及び組織並びにカーカス⁴中放射能の合計から、[cyc-¹⁴C]beta-シフルトリンの投与後 168 時間における吸収率は少なくとも低用量投与群の雄で 76.9%、雌で 85.2%、高用量投与群の雄で 66.4%、雌で 67.1%とそれぞれ算出された。[flu-¹⁴C]beta-シフルトリンの投与後 48 時間における吸収率は、高用量投与群の雄で少なくとも 60.2%と算出された。

② 分布

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に[cyc-¹⁴C]beta-シフルトリンを低用量若しくは高用量で単回経口投与（溶媒：ポリエチレングリコール 400）又は Wistar ラット（雄 3 又は 4 匹）に[flu-¹⁴C]beta-シフルトリンを高用量で単回経口投与（溶媒：5%クレモホア EL 水溶液又はポリエチレングリコール 400）して、体内分布試験が実施された。臓器及び組織は[cyc-¹⁴C]beta-シフルトリン投与群では投与 168 時間後に、[flu-¹⁴C]beta-シフルトリン投与群では投与 48 時間後に採取された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 12 に示されている。

[flu-¹⁴C]beta-シフルトリン投与群における残留放射能濃度は、脂肪で最も高く、次いで副腎、膵臓、甲状腺、消化管、肝臓及び腎臓で比較的高く認められた。

[cyc-¹⁴C]beta-シフルトリン投与群における臓器及び組織の残留放射能濃度は、脂肪で最も高く、次いで肝臓、卵巣、副腎、消化管及び腎臓で比較的高く認められた。また、雌雄による顕著な差は認められなかった。（参照 4、20）

⁴ 組織・臓器を除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

表 12 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与量	採取時間 (hr)	性別	臓器
[flu- ¹⁴ C] beta-シフルトリン	10 mg/kg 体重	48	雄 ^a	脂肪(1.36)、副腎(0.437)、膵臓(0.335)、甲状腺(0.328)、カーカス(0.282)、消化管(0.230)、肝臓(0.183)、腎臓(0.114)、血漿(0.112)
			雄 ^b	脂肪(0.820)、肝臓(0.128)、副腎(0.157)、消化管(0.119)、カーカス(0.108)、腎臓(0.092)、血漿(0.076)
[cyc- ¹⁴ C] beta-シフルトリン	0.5 mg/kg 体重	168	雄	脂肪(0.0159)、肝臓(0.0073)、副腎(0.0033)、消化管(0.0031)、腎臓(0.0030)、カーカス(0.0022)、膵臓(0.0018)、血漿(<0.0011)
			雌	脂肪(0.0201)、卵巣(0.0044)、消化管(0.0041)、肝臓(0.0040)、腎臓(0.0040)、副腎(0.0037)、カーカス(0.0025)、膵臓(0.0014)、肺(0.0013)、子宮(0.0011)、血漿(<0.0011)
	10 mg/kg 体重	168	雄	脂肪(0.410)、肝臓(0.117)、副腎(0.0757)、カーカス(0.0628)、消化管(0.0422)、腎臓(0.0358)、甲状腺(0.0349)、膵臓(0.0291)、肺(0.0208)、胸腺(0.0126)、大腿骨(0.0097)、全血(0.0082)、脾臓(0.0080)、血漿(0.0079)
			雌	脂肪(0.515)、卵巣(0.0630)、肝臓(0.0617)、副腎(0.0596)、カーカス(0.0592)、消化管(0.0509)、膵臓(0.0390)、腎臓(0.0379)、甲状腺(0.0335)、子宮(0.0252)、肺(0.0200)、胸腺(0.0090)、脾臓(0.0086)、血漿(0.0062)

a : 溶媒として 5%クレモホア EL 水溶液が用いられた。

b : 溶媒としてポリエチレングリコール 400 が用いられた。

③ 代謝

Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に [cyc-¹⁴C] beta-シフルトリンを低用量若しくは高用量で単回投与 (溶媒: ポリエチレングリコール 400) 又は Wistar ラット (一群雄 4 匹) に [flu-¹⁴C] beta-シフルトリンを高用量で単回経口投与 (溶媒: ポリエチレングリコール 400) して、尿及び糞中の代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び血漿中における代謝物は表 13 に示されている。

尿中では未変化の beta-シフルトリンはほとんど認められず、主要代謝物は [VIII] の硫酸抱合体、[XIII] 及びそのグルクロン酸抱合体であった。糞中では未変化の beta-シフルトリンは 3.7% TAR ~ 26.5% TAR 認められ、代謝物では [IV]、[VI]、[VIII] 及び [XIII] が認められた。

ラットにおける beta-シフルトリンの主要代謝経路は、①エステル結合の加水分解による代謝物 [XIII] の生成及びシアノ基の脱離による代謝物 [IV] の生成、②代謝物 [IV] のベンジル位炭素の酸化による代謝物 [VI] の生成、③代謝物 [VI] のフェノキシ環 4 位の水酸化による代謝物 [VIII] の生成、④代謝物 [VIII] 及び [XIII] の硫酸、グリシン又はグルクロン酸抱合体の生成と考えられた。(参照 4、20)

表 13 尿、糞及び血漿中における代謝物 (%TAR)

標識体	投与量	性別	採取時間 (hr)	試料	beta-シフルトリン	代謝物
[cyc- ¹⁴ C] beta-シフルトリン	0.5 mg/kg 体重	雄	0-72	尿	ND	[XIII]*グルクロン酸抱合体(39.1)、[XIII]*(26.7)
				糞	7.6	[XIII]*(8.4)
		雌		尿	ND	[XIII]*(48.8)、[XIII]*グルクロン酸抱合体(26.3)
				糞	3.7	[XIII]*(4.7)
	10 mg/kg 体重	雄		尿	ND	[XIII]*(30.6)、[XIII]*グルクロン酸抱合体(28.0)
				糞	14.9	[XIII]*(7.9)
		雌		尿	ND	[XIII]*グルクロン酸抱合体(34.7)、[XIII]*(25.7)
				糞	26.5	[XIII]*(4.6)
[flu- ¹⁴ C] beta-シフルトリン	10 mg/kg 体重	雄	0-48	尿	0.50	[VIII]硫酸抱合体(46.7)、[VI](14.7)、[VIII](1.97)
				糞	20.0	[VIII](1.55)、[IV](1.03)、[VI](0.87)
			6	血漿	0.15	[VI](4.79)

ND：検出されず

*：cis 体及び trans 体の合計

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に[cyc-¹⁴C]beta-シフルトリンを低用量若しくは高用量で単回経口投与（溶媒：ポリエチレングリコール 400）又は Wistar ラット（一群雄 3 又は 4 匹）に[flu-¹⁴C]beta-シフルトリンを高用量で単回経口投与（溶媒：5%クレモホア EL 水溶液又はポリエチレングリコール 400）して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

尿、糞及び呼気中排泄率は表 14 に示されている。

投与放射能の排泄は速やかであり、投与後 48 時間で、低用量投与群では尿中に 67.7%TAR~77.4%TAR、糞中に 15.7%TAR~26.9%TAR、高用量投与群では尿中に 56.9%TAR~64.3%TAR、糞中に 29.7%TAR~41.3%TAR 認められた。主に尿中に排泄された。呼気中に検出された放射能はいずれの標識体においても僅か（0.28%TAR 以下）であった。（参照 4、20）

表 14 尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

標識体	[flu- ¹⁴ C]beta-シフルトリン		[cyc- ¹⁴ C]beta-シフルトリン				
	10 mg/kg 体重		0.5 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重		
性別	雄 ^a	雄 ^b	雄	雌	雄	雌	
尿	0-24 hr	52.2	54.4	53.0	57.3	48.0	55.6
	0-48 hr	56.9	64.3	67.7	77.4	62.0	64.0
	0-168 hr	/	/	73.8	80.5	64.8	65.7
糞	0-24 hr	26.2	21.0	25.7	14.5	37.8	40.5
	0-48 hr	34.7	29.7	26.9	15.7	38.5	41.3
	0-168 hr	/	/	27.7	16.1	39.5	41.9
呼気	0-24 hr	<0.01	<0.01	/	/	0.19	0.13
	0-48 hr	<0.01	0.01	/	/	0.28	0.20
ケージ洗浄液 ^c	0.61	2.69	2.53	4.16	0.66	0.61	
臓器及び組織 ^c	0.39	0.45	0.13	0.10	0.11	0.08	
消化管内容物 ^c	0.48	0.22	/	/	/	/	
カーカス ^c	2.28	0.89	0.41	0.41	0.55	0.50	

/ : 該当なし

a : 溶媒として 5%クレモホア EL 水溶液が用いられた。

b : 溶媒としてポリエチレングリコール 400 が用いられた。

c : 採取時間は[flu-¹⁴C]beta-シフルトリンで投与 48 時間後、[cyc-¹⁴C]beta-シフルトリンで投与 168 時間後。

2. 植物体内運命試験

2. 1. シフルトリン

(1) だいず

ポットで栽培した開花初期（播種 40 日後）のだいず（品種：不明）に、乳剤に調製した[phe-¹⁴C]シフルトリンを 98.8 g ai/ha の用量で茎葉散布し、経時的に茎葉を採取した後、収穫期（処理 88 日後）に葉、茎、さや及び子実を採取して、植物体内運命試験が実施された。

だいず中の放射能分布及び代謝物は表 15 に示されている。

茎葉中の未変化のシフルトリンは経時的に減少したのに対し、複数の代謝物が検出された。10%TRR を超える代謝物として[V]（抱合体を含む。）が認められた。

処理 88 日後の総残留放射能濃度は葉で最も高く、次いで茎、さや、子実の順で高かった。葉、茎及びさや中の主要成分は未変化のシフルトリンであり、38%TRR～51%TRR 認められた。10%TRR を超える代謝物として、葉で[VI]（抱合体を含む。）、茎で[V]及び[VI]の合計（抱合体を含む。）、さやで[IV]が認められた。ほかに代謝物[VII]（抱合体を含む。）、[VIII]（抱合体を含む。）、[III]及び[IX]が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 4、9、20）

表 15 だいず中の放射能分布及び代謝物 (%TRR)

試料	処理後日数	総残留放射能 (mg/kg)	抽出画分	シフルトリン	[III]	[IV]	[V] ^a	[VI] ^a	[VII] ^a	[VIII] ^a	[IX]	未同定	抽出残渣
茎葉	4			92	ND	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
	33		95	76	ND	3	8	6 ^b	ND	<1	ND	2	5
	62		92	59	ND	5	10	8 ^b	ND	2	ND	8	8
葉	88	61.0	83 (50.6)	43 (26.2)	ND	1 (0.61)	6 (3.66)	14 ^b (8.54)	3 (1.83)	5 (3.05)	1 (0.61)	10 (6.10)	17 (10.4)
茎		2.51	86 (2.16)	51 (1.28)	4 (0.10)	1 (0.03)	10 ^c (0.25)	2 (0.05)	2 (0.05)	1 (0.03)	15 (0.38)	14 (0.35)	
さや		0.221	66 (0.15)	38 (0.08)	ND	17 (0.04)	ND	ND	ND	ND	ND	11 (0.02)	34 (0.08)
子実		0.041											

(): mg/kg / : 該当なし ND : 検出されず

a : 抱合体を含む。

b : メチルエステル体を含めた値。

c : 代謝物[V]及び[VI]の合計。

(2) りんご

りんご (品種 : 不明) の果実表面に、乳剤に調整した[phe-¹⁴C]シフルトリンを 0.3 g ai/L の濃度で噴霧し、処理直後、処理 7 日後、14 日後、21 日後及び 28 日後に果実を採取して植物体内運命試験が実施された。

りんご果実中の放射能分布及び代謝物は表 16 に示されている。

表面洗浄液及び果皮抽出画分中の主成分は未変化のシフルトリンであり、表面洗浄液で最大 90%TRR、果皮で最大 73%TRR 認められた。代謝物として[IV]、[VI]が表面洗浄液中に最大で 2%TRR 認められた。(参照 4、9、20)

表 16 りんご果実中の放射能分布及び代謝物 (%TRR)

試料	区画 及び化合物	経過日数					
		0 日	7 日	14 日	21 日	28 日	
洗浄液	洗浄液合計	96	44	23	22	16	
	シフルトリン	90	35	16	16	11	
	代謝物	[IV]	2	2	2	1	2
		[VI]	0	<1	<1	<1	<1
	未同定画分	4	7	5	5	3	
果皮	果皮合計	2	52	73	74	80	
	シフルトリン	2	48	67	67	73	
	未同定画分	0	4	6	7	7	
果肉	果肉合計	2	4	4	4	4	

(3) ばれいしょ

開花初期のばれいしょ (品種 : 不明) に、乳剤に調製した[phe-¹⁴C]シフルトリ

ンを 98.8 g ai/ha の用量で茎葉散布し、処理 98 日後まで経時的に茎葉及び塊茎を採取して、植物体内運命試験が実施された。

塊茎の総残留放射能はいずれの時点においても 0.01 mg/kg 以下であった。

ばれいしょ茎葉中の放射能分布及び代謝物は表 17 に示されている。

茎葉部の残留放射能の主要成分は未変化のシフルトリン（70%TRR～95%TRR）であった。代謝物として[IV]、[V]、[VI]、[VIII]及び[IX]が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 4、9、20）

表 17 ばれいしょ茎葉中の放射能分布及び代謝物（%TRR）

標識化合物	処理後日数	総残留放射能 (mg/kg)	抽出画分	代謝物 ^a						抽出残渣
				シフルトリン	[IV]	[V]	[VI]	[VIII]	[IX]	
					(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	
[phe- ¹⁴ C]シフルトリン	0	6.97	100 (6.97)	95 (6.62)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	42	8.95	99 (8.86)	86 (7.70)	1 (0.09)	1 (0.09)	1 (0.09)	ND	ND	1 (0.09)
	52	11.2	98 (11.0)	83 (9.28)	1 (0.11)	1 (0.11)	1 (0.11)	ND	ND	2 (0.22)
	80	12.3	100 (12.3)	80 (9.83)	1 (0.12)	4 (0.50)	2 (0.24)	4 (0.49)	1 (0.12)	ND
	98	25.7	96 (24.4)	70 (18.0)	2 (0.51)	4 (1.02)	1 (0.26)	3 (0.77)	3 (0.77)	4 (1.03)

(): mg/kg ND : 検出されず

a : 処理 80 日及び 98 日後の代謝物は酸加水分解による溶出区における検出量を含む。

(4) 小麦

コンテナで栽培した小麦（品種：不明）に、乳剤に調製した[phe-¹⁴C]シフルトリン又は[cyc-¹⁴C]シフルトリンを 98.8 g ai/ha の用量で、最大残留処理区として、幼穂部分に、収穫 21 日前から収穫前日まで 7 日間隔で合計 4 回茎葉散布し、収穫期に穂及び麦わらを採取し、又は実ほ場模倣処理区として、2～4 葉期に単回若しくは 2～4 葉期、4～6 葉期及び収穫 21 日前の合計 3 回茎葉散布し、単回散布では 4～6 葉期に未成熟茎葉、3 回散布では収穫期に穂及び麦わらを採取して、植物体内運命試験が実施された。

小麦中の残留放射能分布及び代謝物は表 18 に示されている。

各試料における残留放射能の主要成分は未変化のシフルトリン（51%TRR～86%TRR）であった。主な代謝物として[III]、[IV]、[VI]、[VIII]及び[XIII]が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 4、9、20）

表 18 小麦中の放射能分布及び代謝物 (%TRR)

試験区	標識化合物	試料	総残留放射能 (mg/kg)	抽出画分	シフルトリン ^a	代謝物 ^a					抽出残渣
						[III] ^b	[IV]	[VI]	[VIII]	[XIII]	
最大残留処理区	[phe- ¹⁴ C]シフルトリン	麦わら	16.4	100	84 (13.8)	2 (0.32)	1 (0.16)	1 (0.16)	1 (0.16)	/	0
		穂	27.4	100	77 (21.1)	2 (0.54)	1 (0.27)	1 (0.27)	3 (0.82)	/	0
	[cyc- ¹⁴ C]シフルトリン	麦わら	22.4	100	86 (19.3)	1 (0.22)	/	/	/	4 (0.90)	0
		穂	26.6	100	74 (19.7)	6 (1.59)	/	/	/	7 (1.86)	0
実ほ場模倣処理区	[phe- ¹⁴ C]シフルトリン	未成熟茎葉	1.4	100	65 (0.91)	1 (0.01)	ND	4 ^b (0.06)	5 (0.07)	/	0
		麦わら	21.0	100	69 (14.5)	1 (0.21)	ND	4 ^b (0.84)	4 (0.84)	/	0
		穂	5.1	89	51 (2.60)	4 (0.20)	ND	6 ^b (0.31)	5 (0.26)	/	11

() : mg/kg / : 該当なし ND : 検出されず

a : 酸加水分解による溶出区における検出量を含む。

b : メチルエステル体を含む値。

(5) わた

わた (品種 : 不明) に、乳剤に調整した [phe-¹⁴C]シフルトリンを 98.8 g ai/ha の用量で表 19 に示された試験設定で処理し、各試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

表 19 わたの植物体内運命試験試験設定

処理区	処理部位	処理方法	試料採取時期 (処理後日数)	試料
未成熟植物体処理区	葉	滴下	温室管理 : 0、7、14、21、35、49、63 野外管理 : 7、22、31	処理葉
成熟植物体処理区	葉 (蒴果摘果後)	滴下	85	処理葉
	蒴果	散布	53	ジントラッシュ、リント、種子

わた中の残留放射能分布及び代謝物は表 20 に示されている。

種子の残留放射能濃度は 0.03 mg/kg と低かった。各試料における残留放射能の主要成分は、未変化のシフルトリンで、ジントラッシュにおいて 83%TRR、リントにおいて 68%TRR 認められた。10%TRR を超える代謝物として、未成熟植物体処理区における葉で代謝物[V]が認められた。(参照 4、9、20)

表 20 わた中の放射能分布及び代謝物 (%TRR)

処理区	試料	処理後日数	総残留放射能 (mg/kg)	抽出画分	シフルトリン	代謝物				
						[IV]	[V]	[VI] ^a	[VIII]	
未成熟植物体処理区	葉 (温室管理)	0	/	/	99	/				
		7			96	/				
		14			91	/				
		21			95	82	3	4	2	ND
		35			98	84	3	5	3	1
		49			98	69	7	8	5	1
		63			97	64	6	10	6	1
	葉 (野外管理)	7	/	/	88	/				
		22			98	75	6	6	4	1
		37			96	61	7	10	6	1
成熟体植物体処理区	葉 ^b	85	/	/	95	73	6	3	4	1
					94	70	1	5	4	1
	ジントラツシュ	53	52.3	/	97	83	2	3	3	1
						(43.4)	(1.05)	(1.57)	(1.57)	(0.52)
						68	1	ND	ND	ND
リント	0.10	(0.068)	(0.001)	/						
種子	0.03	/				/				

() : mg/kg、 / : 該当なし、 ND : 検出されず

a : メチルエステル体を含む値。

b : 異なる 2 試料を用いた。

(6) トマト

播種後 18 週 of トマト (品種 : 不明) に [phe-¹⁴C] シフルトリンの 60.6 mg/kg のアセトン溶液を均一に塗布して、植物体内運命試験が実施された。

処理 35 日後においても、植物体表面にほとんどが未変化のシフルトリンとして残存した。(参照 4、9、20)

植物体内におけるシフルトリンの主要代謝経路は、①シアノ基の酸化による代謝物[III]の生成、②エステル結合の加水分解による代謝物[XIII]の生成及びシアノ基の脱離による代謝物[IV]の生成、③代謝物[IV]のベンジル位炭素の酸化又は還元による代謝物[VI]又は[V]の生成、④代謝物[VI]のフェノキシ環 4 位の水酸化による代謝物[VIII]の生成、⑤代謝物[V]、[VI]、[VIII]及び[XIII]の抱合体の生成と考えられた。

(7) 培養植物細胞<参考資料⁵>

りんご、ばれいしょ、らっかせい、にんじん、小麦、わた及びトマトの 7 種類の植物カルスを液体培地で培養・調整した細胞懸濁液に、[flu-¹⁴C]シフルトリンを 40 mg/kg の割合で添加し、26°C で 2~3 週間培養して、培養植物細胞にお

⁵ 培養細胞を用いた試験のため参考資料とした。

る代謝試験が実施された。

トマトの細胞懸濁液での代謝率が最も高く、添加したシフルトリンの 50%が代謝された。代謝物として[III]並びに[V]及び[VI]の抱合体が認められた。(参照 4、20)

(8) 後作物

乳剤に調製した[phe-¹⁴C]シフルトリンを 990 g ai/ha の用量で土壌に処理し、処理 36 日後、121 日後及び 285 日後に、ケール、赤かぶ及び小麦を播種し、各作物を収穫期に採取して、後作物における植物体内運命試験が実施された。

後作物における総残留放射能濃度は表 21 に示されている。

残留放射能の最大残留値は、36 日後に播種した小麦の穂における 0.348 mg/kg であった。(参照 4、9、20)

表 21 後作物における総残留放射能濃度

後作物	部位	PBI(日)	試料採取時期	総残留放射能濃度 (mg/kg)
ケール	葉	36	播種 70 日後	0.030
		121	播種 59 日後	0.014
		285	播種 44 日後	0.003
小麦	茎葉	121	播種 34 日後	0.056
		285	播種 44 日後	0.006
	わら	36	播種 89 日後	0.159
		121	播種 83 日後	0.158
		285	播種 74 日後	0.078
	穂	36	播種 89 日後	0.348
		121	播種 83 日後	0.189
		285	播種 74 日後	0.020
	赤かぶ	根	36	播種 117 日後
121			播種 112 日後	0.019
285			播種 57 日後	0.003
葉		36	播種 117 日後	0.025
		121	播種 112 日後	0.027
		285	播種 57 日後	0.004

2. 2. beta-シフルトリン

(1) てんさい

てんさい(品種：不明)に、[flu-¹⁴C]beta-シフルトリン又は[cyc-¹⁴C]beta-シフルトリンを 10 又は 101 g ai/ha の用量で種子処理し、コンテナに播種後、温室内で栽培し、処理 56 日後に葉部(101 g ai/ha 処理群のみ)を、処理 117 日後又は 119 日後に根部及び葉部をそれぞれ採取して、植物体内運命試験が実施された。

てんさいの残留放射能分布及び代謝物は表 22 に示されている。

[flu-¹⁴C]beta-シフルトリン処理区では、各試料中の残留放射能濃度は、葉部で

0.001~0.002 mg/kg、根部で 0.008~0.048 mg/kg であった。根部における残留放射能の主要成分は未変化の beta-シフルトリンであり、43.1%TRR 認められた。そのほかに未同定代謝物が複数認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

[cyc-¹⁴C]beta-シフルトリン処理区では、各試料中の残留放射能濃度は、葉部で 0.004~0.022 mg/kg、根部で 0.014~0.110 mg/kg であった。各試料において、未変化の beta-シフルトリンは不検出又は僅かであり、主な代謝物として beta-シフルトリンの抱合体又は代謝物[XIII]の抱合体が葉部において 79.4%TRR~83.6%TRR、根部において 58.5%TRR~83.4%TRR それぞれ認められた。そのほかに代謝物[XIII]が認められたが、いずれの試料においても 10%TRR 未満であった。また、根部において、10%TRR を超える未同定代謝物が認められたが、残留値は 0.002 mg/kg と僅かであった。

また beta-シフルトリンは、処理後 *cis* : *trans* の比率が 37 : 63 から 44 : 56 に変化していた。(参照 4、20)

表 22 収穫期各試料中の総残留放射能及び代謝物 (%TRR)

標識化合物	処理量	試料	処理後日数	総残留放射能 (mg/kg)	抽出画分	beta-シフルトリン	代謝物			抽出残渣
							[XIII] ^a	抱合体 ^b	未同定	
[flu- ¹⁴ C]シフルトリン	10 g ai/ha	葉部	117	0.001						
		根部	117	0.008						
	101 g ai/ha	葉部	56	0.002						
			117	0.002						
		根部 ^c	117	0.048	85.9 (0.041)	43.1 (0.021)	—	ND	20.5 ^c (0.010)	14.1 (0.007)
[cyc- ¹⁴ C]シフルトリン	10 g ai/ha	葉部	119	0.004						
		根部	119	0.014	77.6 (0.011)	ND	8.0 (0.001)	58.5 (0.009)	11.2 (0.002)	22.4 (0.003)
	101 g ai/ha	葉部	56	0.022	97.5 (0.022)	ND	9.4 (0.002)	83.6 (0.019)	4.4 (0.001)	2.5 (0.001)
			119	0.011	92.1 (0.010)	ND	5.7 (0.001)	79.4 (0.009)	7.1 (0.001)	7.9 (0.001)
		根部	119	0.110	94.0 (0.103)	3.5 (0.004)	5.1 (0.006)	83.4 (0.091)	2.0 (0.002)	6.0 (0.007)

(): mg/kg / : 該当なし ND : 検出されず — : 対象外

a : *trans* 異性体。

b : 少なくとも 3 種類の抱合体の合計。酸加水分解処理から、いずれも beta-シフルトリンの抱合体又は代謝物[XIII]の抱合体と考えられた。

c : 3 種類の代謝物の合計。個々の代謝物として、最大で 9.3%TRR、0.004 mg/kg。

植物体内における beta-シフルトリンの主要代謝経路は、エステル結合の加水分解による代謝物[XIII]の生成及び抱合体の生成と考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中及び好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験

2種類（壤土、砂壤土）に[$\text{phe-}^{14}\text{C}$]シフルトリンを1 mg/kgとなるように混和処理し、18~20°Cで最長365日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。また、好氣的条件下で30日間インキュベート後に湛水し、窒素通気による嫌氣的条件下で最長60日間インキュベートして、好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

抽出放射能の主要成分は表23に示されている。

好氣的条件下において、シフルトリンは経時的に分解され、処理190日後には15%TAR~22%TARに減少した。主な分解物として、[II]が最大22%TAR、[VI]が最大31%TAR、[VII]が最大14%TARそれぞれ認められた。ほかに微量成分として分解物[III]が認められた。

好氣的/嫌氣的湛水土壌中において、シフルトリンは試験終了時には21%TARに減少し、主な分解物として[VI]が、最大10%TAR認められた。

シフルトリンの好氣的条件下での半減期は壤土で56日、砂壤土で63日と算出された。（参照4、9、20）

表23 土壌中における放射能分布（%TAR）

条件	土壌	水分量	処理後日数	シフルトリン	分解物				$^{14}\text{CO}_2$	抽出残渣
					[II]	[III]	[VI]	[VII]		
好氣的	壤土	17%	14	86	1	<1	7	<1	6	ND
			28	60	<1	<1	5	<1	17	17
			84	33	2	<1	2	<1	20	34
			190	15	1	<1	1	<1	32	32
	11.2%	118	23	15	7	29	14	3	3	
		365	16	3	<1	3	<1	18	29	
	砂壤土	13%	14	84	1	<1	7	<1	5	ND
			28	69	4	<1	10	<1	6	14
			84	36	<1	<1	5	<1	23	27
			190	22	1	<1	<1	<1	36	31
8.6%		118	30	22	7	31	5	1	3	
		365	18	6	1	4	2	18	33	
好氣的/ 嫌氣的	壤土		60	39	3	<1	10	ND	NA	36
			90	21	1	ND	4	ND	NA	64

/: 該当なし ND: 検出せず NA: 分析せず

(2) カラムリーチング試験

ドイツの標準土壌（Speyer2.1）100 gに、[$\text{phe-}^{14}\text{C}$]シフルトリンを0.3 mg/kg乾土で添加し、処理直後又は22±2°C好氣的条件下で30日間若しくは90日間エージングした後、カラム（内径5 cm、高さ26 cm）に充填した同種の土壌層の上部に充填し、カラム上部から蒸留水を400 mL滴下して、カラムリーチング試験が実施された。

エージングにより、 $^{14}\text{CO}_2$ が生成され、90日後には40%TAR認められた。処理放射能は土壌カラム上部中に多く(51%TAR~86.5%TAR)認められ、中下部では5%TAR以下であった。溶出液中の放射能は最大5.5%TARで、主な成分として未変化のシフルトリン及び分解物[VI]が認められた。シフルトリンの垂直移動性は低いと考えられた。(参照4、20)

(3) 土壌表面光分解試験

土壌薄層プレート(40×20 mm、0.5 g)に、[phe- ^{14}C]シフルトリン又は[flu- ^{14}C]シフルトリンを8.0又は16 mg/kg乾土となるように処理し、中圧水銀ランプ光(光強度:6,700 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ 、波長:300~400 nm)を216時間連続照射して、土壌表面光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設定された。

光照射区では未変化のシフルトリンは処理216時間後に36.0%TARに減少した。主な分解物として、[IV]が最大10.1%TAR、[VI]が最大7.0%TAR認められた。 $^{14}\text{CO}_2$ は168時間照射で8%TAR~13%TAR認められ、他の揮発性分解物としてフェノールが3.5%TAR認められた。暗所対照区では、未変化のシフルトリンは処理216時間後に93.2%TAR認められ、分解はほとんど認められなかった。

シフルトリンの土壌表面上における光分解は二相性を示し、第一相の半減期は2日、第二相の半減期は約16日と算出された。

シフルトリンは、土壌表面においてエステル結合の開裂、酸化を受け、最終的には CO_2 まで分解されると考えられた。(参照4、9、20)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

0.1 mol/Lリン酸緩衝液pH 5、pH 7及びpH 9の各滅菌緩衝液に[phe- ^{14}C]シフルトリンを0.02 mg/Lとなるように添加し、 $25\pm 1^\circ\text{C}$ の暗所条件下で、最長35日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

pH 5ではシフルトリンの分解は認められず、安定であった。pH 7及びpH 9では、シフルトリンの分解が認められ、主な分解物として[IV]が認められた。分解はアルカリ条件下でより速やかであり、シフルトリンの推定半減期はpH 7で193日、pH 9では2日以内と算出された。(参照4、9、20、22)

(2) 水中光分解試験(自然水)

[phe- ^{14}C]シフルトリンを滅菌自然水(湖面水、イギリス、pH 7.74)に0.0942 mg/Lの濃度で添加(アセトニトリル1%含有)し、 $25\pm 2^\circ\text{C}$ で最長101時間キセノンランプ光(光強度:506 W/m^2 、波長:290~800 nm)を連続照射して、水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設定された。

未変化のシフルトリンは経時的に分解され、処理101時間後に30.7%TARに減少した。主要分解物として[IV]及び[VI]が認められ、それぞれ最大で21.9%TAR及び16.4%TAR認められた。ほかに未同定分解物が19種類(単一成分での最大値は12.2%TAR)認められた。シフルトリンの推定半減期は1.2日(東京、春の

太陽光下換算：8.8 日）で、暗所対照区の半減期は 8.9 日であった。（参照 4、20、22）

（3）水中光分解試験（緩衝液）

[phe-¹⁴C]シフルトリンを滅菌緩衝液（0.067 mol/L リン酸緩衝液：pH 5）に 0.005 mg/L の濃度で添加（アセトニトリル 1%含有）し、中圧水銀ランプ光（光強度：6,700 μW/cm²、波長：300～400 nm）を 144 時間連続照射して、水中光分解試験が実施された。

光照射により、未変化のシフルトリンは 144 時間で 66.1%TAR に減少した。主要分解物として、[VI]が最大で 8.5%TAR、[IV]が最大で 3.0%TAR 認められた。シフルトリンの推定半減期は約 12 日であった。（参照 4、9、20）

5. 土壌残留試験

火山灰土・壤土（茨城）及び沖積土・埴壤土（長野）を用いて、シフルトリンを分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。

結果は表 24 に示されている。（参照 4、20）

表 24 土壌残留試験成績

試験系	濃度 ^a	土壌	推定半減期(日)
容器内試験	0.5 mg/kg 乾土	火山灰土・壤土	4
		沖積土・埴壤土	10
ほ場試験	600 g ai/ha	火山灰土・壤土	13.8
		沖積土・埴壤土	3.1

^a：容器内試験では標準品、ほ場試験では 5%液剤を使用

6. 作物等残留試験

（1）作物残留試験

野菜、果実等を用いてシフルトリンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。

シフルトリンの最大残留値は、散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）の 9.86 mg/kg であった。（参照 4、20）

（2）畜産物残留試験

① 牛①（経口投与）

搾乳牛（ホルスタイン種、一群雌 3 頭）に、シフルトリンを 15、50 又は 150 mg/kg 飼料の用量で 1 日 1 回 28 日間カプセル経口投与して、シフルトリンを分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4①に示されている。

シフルトリンの最大残留値は、乳汁では 150 mg/kg 飼料投与群の 0.96 μg/g、臓器及び組織では同群の脂肪における 9.94 μg/g であった。（参照 4、9、20）

② 牛②（経口投与）

搾乳牛（ホルスタイン種、一群雌 3 頭）に、シフルトリンを 5、15 又は 50 mg/kg 飼料の用量で 1 日 1 回 29 日間カプセル経口投与して、シフルトリン並びに代謝物[III]、[IV]、[V]及び[VI]を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4②に示されている。

シフルトリンの最大残留値は、乳汁では 50 mg/kg 飼料投与群の 0.26 µg/g、臓器及び組織では同群の脂肪における 3.00 µg/g であった。代謝物[IV]、[V]及び[VI]の合計値の最大残留値は 50 mg/kg 飼料投与群の腎臓における 0.05 µg/g であった。代謝物[III]はいずれの投与群においても定量限界 (0.01 µg/g) 未満であった。

（参照 4、12、20）

③ 牛③（経皮投与）

牛（ヘレフォード種、一群 3 頭、345～445 kg 体重）に、10%シフルトリン水和剤を 400 又は 800 mg/動物（0.9～1.1 又は 1.8～2.3 mg/kg 体重相当）の用量で単回背部に局所投与して、1、3、7、10、14 及び 42 日後にと殺し、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪における親化合物の畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4③に示されている。

筋肉、肝臓及び腎臓のシフルトリン残留は、検出限界 (0.01 µg/g) 未満であった。最大残留値は、投与 14 日後の 800 mg/動物投与群の内臓脂肪における約 0.07～0.1 µg/g であった。（参照 11、12）

④ 牛④（経皮投与）

牛（ヘレフォード種、雌 17 頭、去勢雄 4 頭）に、1%シフルトリン水和剤を 200 mg/動物（0.5～0.93 mg/kg 体重相当）の用量で単回ポアオン投与して、投与 1、3、7、10、14、21 及び 28 日後にと殺し、親化合物の畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4④に示されている。

定量可能な残留物が認められたのは脂肪のみであり、投与 7、10、14 日後の最大残留濃度は約 0.050 µg/g であった。（参照 11、12）

⑤ 牛⑤（経皮投与）

牛（品種及び雌雄不明、12 頭）に、1%シフルトリン水和剤を 0.33 mg/kg 体重の用量で単回ポアオン投与して、投与 1、4、7、14、21 及び 28 日後に 2 頭ずつと殺し、親化合物の畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4⑤に示されている。

筋肉、肝臓及び腎臓から残留物は検出されなかった。脂肪における残留濃度は、投与 1 日後で 0.014 及び 0.015 µg/g となり、14 日後で 0.032 及び 0.036 µg/g まで増加し、28 日後で 0.014 及び 0.018 µg/g に減少した。（参照 11、12）

⑥ 牛⑥（経皮投与）

牛（ホルスタイン種、雌、一群 3 頭）に、1%シフルトリン製剤を背側線に沿って 1 日目に 0.63 mg/kg 体重及び 14 日目に 0.9 mg/kg 体重の用量で 2 回ポアオン投与して、最終投与の 2 日後にと殺し、親化合物の畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4⑥に示されている。

筋肉から残留物は検出されず、肝臓で 0.006～0.009 µg/g、腎臓で 0.011～0.013 µg/g 及び脂肪で 0.072～0.110 µg/g の残留濃度を示した。（参照 11、12）

⑦ 牛⑦（経皮投与）

牛（ホルスタイン種、雌、一群 3 頭）に 1%シフルトリン製剤を背側線に沿って 1、2、3、15 及び 27 日目に 0.9 mg/kg 体重の用量でポアオン投与して、最終投与の 2 日後にと殺し、親化合物の畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4⑦に示されている。

筋肉から残留物は検出されず、肝臓で 0.008～0.022 µg/g、腎臓で 0.012～0.023 µg/g、及び脂肪で 0.086～0.240 µg/g の残留濃度を示した。（参照 11、12）

⑧ 牛⑧（経皮投与）

牛（ヘレフォード種、アングス種、雑種、1 歳、一群 3 頭に 1%シフルトリン製剤を、0.44 mg/kg 体重の用量で 1、2 又は 3 回、21 日間隔でポアオン投与して、最終投与の 3 日後にと殺し、親化合物の畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4⑧に示されている。

脂肪でのみ残留物が検出され、1 回投与群で 0.021～0.042 µg/g、2 回投与群で 0.077～0.102 µg/g、及び 3 回投与群で 0.104～0.151 µg/g の残留濃度を示した。（参照 11、12）

⑨ 牛⑨（経皮投与）

牛（ホルスタイン種、12 頭）に 1%シフルトリン製剤を、0.22～0.25 mg/kg 体重の用量でポアオン投与して、投与の 1、4、7、14、21 及び 28 日後に 2 頭ずつと殺し、親化合物の畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4⑨に示されている。

肝臓、腎臓及び筋肉では残留物が検出されず、脂肪でのみ残留物が検出され、1 日目は 0.014 µg/g、14 日目には 0.034 µg/g まで増加して 28 日目には 0.016 µg/g まで減少した。（参照 12）

⑩ 牛⑩（経皮投与）

搾乳牛（ホルスタイン種、一群 3 頭）に 1%シフルトリン製剤を、0.63 mg/kg 体重の用量で単回又は 0.9 mg/kg 体重/日の用量で 3 日間ポアオン投与して投与後の乳汁中の親化合物の畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4⑩に示されている。

単回投与群の最大残留濃度は最終投与 2～4 日後の 0.006～0.026 $\mu\text{g/g}$ で、7 日後の乳の残留濃度は 0.002～0.005 $\mu\text{g/g}$ であった。3 回投与群の最大残留濃度は最終投与 1～2 日後の 0.023～0.054 $\mu\text{g/g}$ であった。（参照 11、12）

⑪ 牛⑪（経皮投与）

搾乳牛（ホルスタイン種、6 頭）にシフルトリンを、200 mg/動物の用量で単回ポアオン投与して投与 9、24 及び 72 時間後に搾乳して親化合物の畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4⑪に示されている。

乳脂肪に換算した最高残留濃度は投与 1 日後の 0.050～0.210 $\mu\text{g/g}$ であった。（参照 12）

⑫ 牛⑫（経皮投与）

搾乳牛（ホルスタイン種又はイラワラ・ショートホーン種）に単回ポアオン投与（シフルトリン製剤、100, 200 mg シフルトリン/動物）及び単回背側中線噴霧（0.2%シフルトリン製剤、400, 800 mg シフルトリン/動物）して投与後採取した乳汁中の親化合物の畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4⑫に示されている。

0.010 $\mu\text{g/g}$ を検出限界として、投与 56 時間後までに採取した乳汁から親化合物の残留はなかった。（参照 12）

⑬ 豚（経口投与）

豚（ランドレース、大ヨークシャー及びデュロックの 3 元交雑種、一群雌 3 頭）に、シフルトリンを 0.2、1、5 又は 20 mg/kg 飼料の用量で 4 週間混餌投与して、シフルトリンを分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4⑬に示されている。

臓器及び組織中のシフルトリンの最大残留値は、20 mg/kg 飼料投与群の脂肪における 1.30 $\mu\text{g/g}$ であった。（参照 18）

⑭ 鶏①（経口投与）

産卵鶏（白色レグホン種、一群雌 10 羽）に、シフルトリンを 2、6 又は 20 mg/kg 飼料の用量で 1 日 1 回 28 日間カプセル経口投与して、シフルトリン並びに代謝物[III]、[IV]、[V]及び[VI]を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4⑭に示されている。

シフルトリンの最大残留値は、20 mg/kg 飼料投与群の脂肪における 0.05 $\mu\text{g/g}$ であった。代謝物[IV]、[V]及び[VI]の合計値の最大残留値は 6 及び 20 mg/kg 飼料投与群の肝臓における 0.02 $\mu\text{g/g}$ であった。代謝物[III]はいずれの投与群においても定量限界（0.01 $\mu\text{g/g}$ ）未満であった。（参照 4、9、20）

⑮ 鶏②（経口投与）

ブロイラー（チャンキー種、一群雌 12 羽）又は産卵鶏（ハイラインジュリア種、一群雌 10 羽）に、シフルトリンを 0.2、1、5 又は 20 mg/kg 飼料の用量で、ブロイラーには 7 週間、産卵鶏には 4 週間それぞれ混餌投与して、シフルトリンを分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4⑮に示されている。

シフルトリンの最大残留値は、卵黄中では 20 mg/kg 飼料投与群の 0.03 µg/g であり、臓器及び組織中では 20 mg/kg 飼料投与群の脂肪における 0.32 µg/g であった。（参照 18）

7. 一般薬理試験

シフルトリンのラット、マウス、モルモット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 25 に示されている。（参照 4、15、20、21）

表 25 一般薬理試験概要（シフルトリン原体）

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)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態、運動量 (Irwin 法)	ddY マウス 雄 3 雌 3	0、1.5、5、15、50 (腹腔内)	5	15	50 mg/kg 体重：運動失調、挙尾、痙攣 15 mg/kg 体重以上：運動性及び筋緊張低下 50 mg/kg 体重で全例死亡	
	痛覚消失、カタレプシー、収縮、方向定位運動、自発運動、顎舌反射、神経筋伝達、ヘキソバルビタール誘発性睡眠、ベンチレンテトラゾール誘発性痙攣	Wistar ラット	雄 5～10	0、3、10、30 (経口)	30	—	影響なし
		CF1 マウス	雄 5～10	0、3、10、30 (経口)	10	30	30 mg/kg 体重：正向反射消失、握力低下、衰弱 30 mg/kg 体重(ヘキソバルビタール 100 mg/kg 体重皮下投与後)：60% 死亡
	痛覚消失、収縮、カタレプシー、抗痙攣性、方向定位運動、自発運動、ヘキソバルビタール誘発性睡眠	ラット (系統不明)	5～10 (雌雄不明)	0、0.1、0.3、1.0 (経口)	1.0	—	影響なし
	マウス (系統不明)	5～10 (雌雄不明)	0、0.1、0.3、1.0 (経口)	0.3	1.0	1.0 mg/kg 体重：ヘキソバルビタール誘発性睡眠時間延長及び深度増加	

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)	結果の概要	
	脳波 (麻醉下)	日本白色 在来種 ウサギ	雄 2 雌 1	0、0.5、1.5、5 (耳静脈内)	1.5	5	5 mg/kg 体重：てんかん波、痙攣波(投与直後から 60 分)
	体温	Wistar ラット	雄 5	0、125、250、 500 (経口)	500	—	体温への影響なし 500 mg/kg 体重で 1 例死亡
	体温	日本白色 在来種 ウサギ	雄 3	0、0.5、1.5 (耳静脈内)	0.5	1.5	1.5 mg/kg 体重：体温上昇
呼吸・循環系	呼吸、 血圧、 心拍数 (麻醉下)	日本白色 在来種 ウサギ	雄 2 雌 1	0、0.015、0.05、 0.15、0.5、1.5、 5、15 (耳静脈内)	5	15	15 mg/kg 体重：呼吸亢進、血圧低下、心拍数低下 15 mg/kg 体重で 1 例死亡
自律神経系	瞳孔	日本白色 在来種 ウサギ	雄 3	0、0.5、1.5 (耳静脈内)	1.5	—	影響なし
	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 2~3	1×10^{-7} ~ 1×10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>)	1×10^{-6} g/mL	1×10^{-5} g/mL	1×10^{-5} g/mL 以上：収縮抑制
	生体位回腸 (麻醉下)	日本白色 在来種 ウサギ	雄 3	0、0.015、0.05、 0.15、0.5、1.5、 5、15 (耳静脈内)	0.05	0.15	0.15 mg/kg 体重以上：腸管運動抑制 15 mg/kg 体重で全例死亡
	生体位子宮 (麻醉下)	日本白色 在来種 ウサギ	経産雌 3 ^a	0、0.5、1.5、5、 15、50 (耳静脈内)	5	15	15 mg/kg 体重以上：子宮運動亢進又は抑制 50 mg/kg 体重で 2 例、 15 mg/kg 体重で 1 例死亡
	尿排泄	Wistar ラット	雄 5	0、0.5、1.5、5 (腹腔内)	5	—	影響なし
	摘出輸精管	Hartley モルモット	雄 2~3	1×10^{-7} ~ 1×10^{-3} g/mL (<i>in vitro</i>)	1×10^{-5} g/mL	3×10^{-5} g/mL	3×10^{-5} g/mL 以上：アセチルコリン収縮を増強 1×10^{-4} g/mL 以上：エピネフリン収縮を増強

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)	結果の概要
末梢神経系	前脛骨筋収縮作用 (麻醉下)	日本白色在来種ウサギ	雄 3 雌 3	雌：0、0.05、0.15、0.5、1.5、5、15 雄：5(ガラミン 6 mg/kg 投与) (耳静脈内)	0.5	1.5	1.5 mg/kg 体重以上：収縮増大 ガラミン処理群：収縮増大 15 mg/kg 体重で 2 例死亡
	血液凝固作用	日本白色在来種ウサギ	雄 3	$1 \times 10^{-5} \sim 3 \times 10^{-3}$ (in vitro)	1×10^{-4} g/mL	3×10^{-4} g/mL	3×10^{-4} 以上：凝固時間短縮
血液系	溶血作用	日本白色在来種ウサギ	雄 3	$1 \times 10^{-5} \sim 3 \times 10^{-3}$ (in vitro)	3×10^{-3} g/mL	—	影響なし

—：最小作用量は設定できなかった。

a：50 mg/kg 体重は 2 例のみ投与

8. 急性毒性試験

8. 1. シフルトリン

(1) 急性毒性試験

シフルトリン原体のラット、マウス、ウサギ及びイヌを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 26 に示されている。(参照 4、20~22)

表 26 急性毒性試験結果概要 (シフルトリン原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 15 匹 ^a	500	840	投与量 雄：0、36、73、220、280、360、460、600、780、1,000、1,300 mg/kg 体重 雌：0、30、60、120、360、460、600、780、1,000、1,300、1,700 mg/kg 体重 雄：73 mg/kg 体重以上 雌：60 mg/kg 体重以上 流涎、挙尾、音・触刺激に対する過敏、四肢の緩徐な不随意動作、歩行失調及び呼吸困難(投与 20 分以降) 雄：280 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：460 mg/kg 体重以上で死亡例

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
	Wistar ラット 雌雄各 5 又は 10 匹 ^b	155	160	<p>投与量 雄：0、10、50、80、90、100、125、140、160、180、200、250 mg/kg 体重 雌：0、10、50、90、100、140、160、170、180、250 mg/kg 体重</p> <p>雌雄：50 mg/kg 体重以上 流涎、呼吸困難、うずくまり及び歩行失調(雄：投与 20 分以降、雌：投与 15 分以降)</p> <p>雌雄：100 mg/kg 体重以上で死亡例</p>
	Wistar ラット 雌雄各 15 匹 ^a (非絶食群)	869	1,270	<p>投与量 雄：0、10、50、100、500、1,000、1,500、2,500 mg/kg 体重 雌：0、10、50、100、500、750、1,000、1,500、2,000、2,500 mg/kg 体重</p> <p>雌雄：50 mg/kg 体重以上 不穩、流涎、多動、腹壁弛緩(投与 10 分～2 日後)、無気力、運動失調及び呼吸困難(投与 1 日以降)</p> <p>雄：500 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：750 mg/kg 体重以上で死亡例</p>
	Wistar ラット 雌雄各 15 匹 ^a	590	1,190	<p>投与量 雄：0、10、50、100、250、300、350、500、750、1,000、2,500 mg/kg 体重 雌：0、10、50、100、500、750、1,000、1,500、2,500 mg/kg 体重</p> <p>雌雄：50 mg/kg 体重以上 不穩、流涎、多動、腹壁弛緩(投与 10 分～2 日後)、無気力、運動失調及び呼吸困難(投与 1 日以降)</p> <p>雄：350 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：750 mg/kg 体重以上で死亡例</p>
	Wistar ラット 雄 5 匹 ^c	16.2		<p>投与量：13、15、17.5、20 mg/kg 体重</p> <p>13 mg/kg 体重以上 振戦、回転、運動障害及び呼吸障害(投与 1 時間以降)</p> <p>13 mg/kg 体重以上で死亡例</p>
	Wistar ラット 雄 ^c 、匹数不明	15		詳細不明

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
	Wistar ラット 雄 10 匹 ^d	254		投与量：200、250、300、350、500 mg/kg 体重 200 mg/kg 体重以上 振戦、回転、運動障害及び呼吸障害(投与 1 時間以降) 200 mg/kg 体重以上で死亡例
	Wistar ラット 雄 10 又は 20 匹 ^e	396		投与量：125、150、200、350、500、750、1,000 mg/kg 体重 125 mg/kg 体重以上 振戦、回転、運動障害及び呼吸障害(投与 1 時間以降) 150 mg/kg 体重以上で死亡例
	Wistar ラット 雄 10 匹 ^f	500～ 1,000		投与量：100、250、500、1,000 mg/kg 体重 100 mg/kg 体重以上 振戦、回転、運動障害及び呼吸障害(投与 1 時間以降) 500 mg/kg 体重以上で死亡例
	ラット ^g 雄、系統及び匹数不明	505		詳細不明
	ラット ^h 雄、系統及び匹数不明	499		詳細不明
	ラット ^a 雄、系統及び匹数不明	795		詳細不明
	ICR マウス 雌雄各 15 匹 ^a	113	146	投与量 雄：0、15、46、60、78、100、130、170、220、280 mg/kg 体重 雌：0、26、78、100、130、170、220、280 mg/kg 体重 雄：46 mg/kg 体重以上 雌：78 mg/kg 体重以上 流涎、音・触刺激に対する過敏、四肢の緩徐な不随意動作、歩行失調及び呼吸困難(雄：投与 1 時間～3 日後、雌：投与 30 分～2 日後) 雄：60 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：100 mg/kg 体重以上で死亡例

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
	NMRI マウス 雌雄各 15 匹 ^a	291	609	投与量 雄：0、10、50、100、250、500、1,000、2,000 mg/kg 体重 雌：0、50、100、150、500、1,000、2,000、2,500 mg/kg 体重 雄：50 mg/kg 体重以上 雌：100 mg/kg 体重以上 不穏、多動、運動失調、呼吸困難及び無関心(投与 15 分以降) 雄：100 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：150 mg/kg 体重以上で死亡例
	NZW ウサギ 雄 3 匹 ^a	>1,000		投与量：0、100、250、500、1,000 mg/kg 体重 250 mg/kg 体重以上：無関心、食欲低下(投与 1 時間以降) 死亡例なし
	ビーグル犬 雄 2 匹 ^a	>100		投与量：0、10、50 及び 100 mg/kg 体重 50 mg/kg 体重以上：嘔吐、無関心、食欲低下(投与直後～5 時間) 死亡例なし
	ビーグル犬 雌雄 ^c 、匹数不明	>100		投与量詳細不明 50 及び 100 mg/kg 体重：嘔吐
経皮	SD ラット 雌雄各 15 匹 ^a	>5,000	>5,000	雌雄：流涎、歩行失調、四肢の緩徐な不随意動作、紅涙、鼻部出血 雌：腸管出血 死亡例なし
	Wistar ラット 雄 5 匹、 雌 5 又は 10 匹 ^a	>5,000	>5,000	雌雄：不穏、流涎、多動、腹壁弛緩、運動失調及び呼吸困難 雄：死亡例なし 雌：5,000 mg/kg 体重で死亡例
	Wistar ラット 雄 5 又は 10 匹、 雌 5 匹 ^c	>5,000	>5,000	雌雄：伸展歩行、運動異常、呼吸緩徐、穴掘り及び毛繕い行動亢進、無関心 雄：5,000 mg/kg 体重で死亡例 雌：死亡例なし

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
	Wistar ラット 雄 5 又は 10 匹、 雌 5 匹 ⁱ	>5,000	>5,000	雌雄：伸展歩行、運動異常、呼吸緩徐、穴掘り及び毛繕い行動亢進、無関心 雄：5,000 mg/kg 体重で死亡例 雌：死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 15 匹 ^a	>5,000	>5,000	雌雄：音・触刺激に対する過敏、四肢の緩徐な付随意動作、歩行失調及び呼吸困難 雌雄：5,000 mg/kg 体重以上で死亡例
腹腔内	SD ラット 雌雄各 15 匹 ^a	>1,000	>1,000	雌雄：流涎、挙尾、音・触刺激に対する過敏、四肢の緩徐な不随意動作、歩行失調及び呼吸困難、紅涙、啼鳴 雌雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	Wistar ラット 雌雄各 15 匹 ^a	66	104	雌雄：不穩、流涎、多動、腹壁弛緩、運動失調及び呼吸困難 雄：30 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：50 mg/kg 体重以上で死亡例
	Wistar ラット 雄 10 又は 20 匹、 雌 10 匹 ^c	20	24	雌雄：振戦、回転、運動障害、呼吸障害 雄：15 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：20 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 15 匹 ^a	790	1,090	雌雄：流涎、挙尾、音・触刺激に対する過敏、四肢の緩徐な付随意動作、歩行失調及び呼吸困難 雄：170 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：100 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下	SD ラット 雌雄各 15 匹 ^a	>2,200	>2,200	雌雄：流涎、四肢の緩徐な不随意動作、歩行失調、鼻部出血 死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 15 匹 ^a	>2,200	>2,200	雌雄：挙尾、音・触刺激に対する過敏、四肢の緩徐な付随意動作、歩行失調及び呼吸困難、投与部位の膿瘍化 雄：2,200 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	NMRI マウス 雌雄各 15 匹 ^a	>2,500	>2,500	雌雄：不穩、流涎、多動、腹壁弛緩、運動失調及び呼吸困難 死亡例なし

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
吸入	Wistar ラット 雌雄各 10 匹 ^j (1 時間ばく露)	LC ₅₀ (mg/m ³)		雌雄：歩行失調、行動異常
		>1,089	>1,089	死亡例なし
	Wistar ラット 雌雄各 10 又は 20 匹 ^j (4 時間ばく露)	469～ 592	469～ 592	雌雄：行動異常、側臥、流涎、被毛の汚れ、痙攣 雄：592 mg/m ³ 以上で死亡例 雌：355 mg/m ³ 以上で死亡例
		SD ラット 雌雄各 10 匹 ^j (4 時間ばく露)	1,010	1,020
Wistar ラット 雌雄各 5 匹 ^j (4 時間ばく露)	425	386	雌雄：立毛、粗毛、活動低下、横臥、振戦及び四肢の緩徐な不随意動作 雌雄：369 mg/m ³ 以上で死亡例	

／：該当なし

a：溶媒としてポリエチレングリコール 400 が用いられた。

b：溶媒としてアセトン+ピーナツ油(1:10)が用いられた。

c：溶媒としてクレモホア EL 水溶液が用いられた。

d：溶媒としてアセトン+油(1:10)が用いられた。

e：溶媒として DMSO が用いられた。

f：溶媒として N-メチルピロリドンが用いられた。

g：溶媒としてイソデカンが用いられた。

h：溶媒としてキシレンが用いられた。

i：溶媒として 0.9%NaCl 水溶液が用いられた。

j：溶媒としてポリエチレングリコール 400+エタノール(1:1)が用いられた。

代謝物[III]～[VIII]を用いた急性毒性試験が実施された。
結果は表 27 に示されている。(参照 4、19、20)

表 27 急性毒性試験結果概要 (代謝物)

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
[III]	経口 ^a	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,500	>2,500	雌雄：粗毛、活動低下、下痢 死亡例なし
[IV]	経口 ^b	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	1,248	1,040	雌雄：粗毛、活動低下、不調歩行、 呼吸困難 雄：750 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：500 mg/kg 体重以上で死亡例
	経皮 ^c	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
[V]	経口 ^a	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	1,600	1,600～ 1,800	雌雄：よろめき歩行、腹臥、反応性 低下、振戦、呼吸困難 雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,800 mg/kg 体重以上で死亡例
[VI]	経口 ^a	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	雌雄：活動低下、よろめき歩行、呼 吸困難 死亡例なし
[VII]	経口 ^a	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	雌雄：粗毛、活動低下、よろめき歩 行、呼吸困難 死亡例なし
[VIII]	経口 ^a	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>1,000	>1,000	症状及び死亡例なし

a：溶媒としてポリエチレングリコール 400 が用いられた。

b：溶媒としてクレモホア EL 水溶液が用いられた。

c：セルロースを加えペースト状にし、投与した。

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた単回強制経口投与 (シフルトリン原体：
0、5、25 及び 75 mg/kg 体重、溶媒：コーン油) による急性神経毒性試験が実施
された。

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

75 mg/kg 体重投与群の雌雄で呼吸数低下、運動能低下等が認められたことか
ら、無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 4、20)

表 28 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
75 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> ・被毛汚れ、呼吸数低下、流涎[§]、鼻及び口周囲の赤色沈着及び浸出物付着(FOB) ・第一ステップまでの時間遅延、歩行及び姿勢異常、運動障害、後肢開脚及び引きずり(FOB) ・空中立ち直り反応異常(FOB) ・体温低下[§] ・運動能低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・被毛汚れ[§]、呼吸数低下[§]、流涎[§]、鼻及び口周囲の赤色沈着及び浸出物付着[§](FOB) ・歩行及び姿勢異常[§]、運動障害[§]、後肢開脚及び引きずり[§](FOB) ・空中立ち直り反応異常[§](FOB) ・体温低下 ・運動能低下
25 mg/kg 体重以下	毒性所見なし	毒性所見なし

注) 全ての所見が投与 4 時間後の検査において認められた。

§ : 統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

(3) 急性遅発性神経毒性試験（鶏）①

鶏（白色レグホン種、主群：一群雌 7～16 羽、NTE 測定群（単回投与のみ）：一群雌 20 羽）にシフルトリン原体を 4,300 mg/kg 体重の用量で単回若しくは 2 回（1 回目投与の 21 日後に 2 回目投与）又は 1,500 mg/kg 体重の用量で 5 日間連続して強制経口投与（いずれも溶媒はポリエチレングリコール 400）して急性遅発性神経毒性試験が実施された。溶媒対照としてポリエチレングリコール 400 のみを単回経口投与した。また、本試験において脳及び脊髄の NTE 活性が測定された。

4,300 mg/kg 体重 2 回投与群において、初回投与 5 日後、15 日後及び 31 日後に 3 例が、1,500 mg/kg 体重連続投与群において、投与開始 23 日後、33 日後及び 46 日後に 3 例が、それぞれ死亡又は切迫と殺された。一般状態の変化として、傾眼、削瘦、攻撃性、とさかのチアノーゼ並びに体重及び摂餌量減少が認められた。いずれの投与群においても、生存例において遅発性神経毒性を示す症状及び神経病理組織学的変化は認められなかった。脳及び脊髄の NTE 活性において、検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、シフルトリンに急性遅発性神経毒性は認められなかった。（参照 4、13、20～22）

(4) 急性遅発性神経毒性試験（鶏）②

鶏（系統不明、一群雌 10 羽又は 20 羽）にシフルトリン原体を 5,000 mg/kg 体重の用量で単回又は 2 回（1 回目投与の 7 日後に 2 回目投与）強制経口投与（いずれも溶媒はカーボワックス）して、急性遅発性神経毒性試験が実施された。溶媒対照として、カーボワックスのみを単回経口投与した。

単回投与群において、遅発性神経毒性を示唆する所見は認められなかった。2 回投与群において、行動異常が 1 例認められたが、所見がみられた翌日には回復した。また、別の個体において、活動低下、運動失調が認められ、投与後 32 日に切迫と殺された。

いずれの投与群においても遅発性神経毒性を示す神経病理組織学的変化は認められなかった。

本試験において、シフルトリンに急性遅発性神経毒性は認められなかった。(参照 13、21)

(5) 急性遅発性神経毒性試験 (鶏) ③

鶏 (白色レグホン種、性別不明、一群 15 羽) を用いた 3 日間強制経口投与 (シフルトリン原体 : 0 及び 5,000 mg/kg 体重、溶媒 : ポリエチレングリコール 400) による急性遅発性神経毒性試験が実施された。本試験において、NTE 活性が測定された。

5,000 mg/kg 体重/日投与群において、流涎、呼吸困難、粗毛及び啼鳴の増加が認められ、投与 2 日に 2 例、投与 3 日に 6 例の死亡が認められた。NTE 活性において検体投与による影響は認められず、遅発性神経毒性を示唆する毒性は認められなかった。(参照 13、21、22)

(6) 急性遅発性神経毒性試験 (鶏) ④<参考資料⁶>

鶏 (白色レグホン種、一群雌 10 羽又は 30 羽) にシフルトリン原体を 0、1,000、2,500 若しくは 5,000 mg/kg 体重の用量で単回、5,000 mg/kg 体重の用量で 2 回 (1 回目投与の 21 日後に 2 回目投与) 又は 5,000 mg/kg 体重の用量で 5 日間連続して強制経口投与 (いずれも溶媒はポリエチレングリコール 400) して、急性遅発性神経毒性試験が実施された。

単回投与群においては、5,000 mg/kg 体重投与群で、10 例中 5 例が死亡し、2 例に坐骨神経線維変性 (軸索断片化、軸索断片の腫脹及び好酸性変化並びにミエリン鞘空胞化) が認められ、2,500 mg/kg 体重投与群で、投与 3 日後までに 10 例中 6 例に興奮症状が認められた。

2 回投与群においては、30 例中 4 例が死亡した。初回投与 3 日後まで興奮症状が認められたが、2 回目投与までには回復していた。2 回目投与後の症状は軽減したが、30 例中 4 例において遅発性神経毒性様の症状⁷が認められた。神経線維変性が多くの個体で認められた。

5 日間連続投与群においては、全例で興奮症状が認められたが、やがて認められなくなった。10 例中 4 例が死亡し、残りの 6 例中 3 例で傾眠及び歩行異常が認められた。神経病理組織学的検査において、坐骨神経線維変性 (ミエリン鞘の腫脹及び顆粒状崩壊、軸索の腫脹及び断片化、シュワン細胞の増生) が認められた。同様の所見が脊髄でも 1 例に認められた。(参照 13、21、22)

⁶ 詳細不明であることから、参考資料とした。

⁷ 高用量かつ 2 回投与後にのみ認められた所見であること、他の急性遅発性神経毒性試験 [8.1.(3) ~ (5)] においては、急性遅発性神経毒性を示唆する所見は認められないことから、本剤に急性遅発性神経毒性はないと判断した。

(7) 急性遅発性神経毒性試験（鶏、吸入）

鶏（系統不明、一群雌 10 羽）を用いた吸入ばく露（シフルトリン原体：0、0.285、0.445 及び 0.596 mg/L、4 時間ばく露又は 0.614 mg/L、1 日 6 時間、週 5 日で 3 週間ばく露）による急性遅発性神経毒性試験が実施された。

単回ばく露群において、0.596 mg/L ばく露群の 9 例で体重減少、行動障害、鎮静及び眼への刺激性が認められ、死亡した。3 週間ばく露群において、死亡が 1 例認められたが、毒性症状及び剖検による毒性影響は認められなかった。（参照 21、22）

(8) 急性遅発性神経毒性試験（鶏、経皮）

鶏（系統不明、一群雌 10 羽）を用いた経皮投与（シフルトリン原体：0 及び 5,000 mg/kg 体重、1 日 6 時間ばく露、5 日間又は週 5 日で 3 週間投与）による亜急性遅発性神経毒性試験が実施された。

5 日間投与群において、2 例が死亡し、投与期間中、無関心及び行動障害が全例にみられたが、その後回復した。また、体重減少及び局所の炎症が認められ、坐骨神経線維変性が 2 例認められた。

3 週間投与群において、無関心、体重減少及び局所の炎症が認められたが、神経毒性に関する病理所見は認められなかった。（参照 21、22）

8. 2. beta-シフルトリン

(1) 急性毒性試験

beta-シフルトリン原体のラットを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 29 に示されている。（参照 4、20～22）

表 29 急性毒性試験結果概要（beta-シフルトリン）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 雌雄各 5 匹 ^a	380	651	投与量 雄：0、10、50、100、250、500、710、1,000、1,400 mg/kg 体重 雌：0、10、50、100、800、1,000、1,400、1,500、1,600、2,000 mg/kg 体重 雌雄：50 mg/kg 体重以上 運動性増加、穴掘り及び洗顔運動亢進、歩行異常、無気力、流涎、呼吸困難、回転、立毛、軟便（雄：投与 17 分以降、雌：投与 14 分以降） 雌雄：100 mg/kg 体重以上で死亡例

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
	Wistar ラット 雌雄各 5 匹 ^a (非絶食群)	655	1,369	<p>投与量 雄：0、10、100、630、800、1,000、1,400、2,500 mg/kg 体重 雌：0、10、100、1,000、1,400、1,800、2,000 mg/kg 体重</p> <p>雌雄：100 mg/kg 体重以上 運動性増加、穴掘り及び洗顔運動亢進、歩行異常、無気力、流涎、呼吸困難、立毛、軟便 (雄：投与 16 分以降、雌：投与 14 分以降)</p> <p>雄：630 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例</p>
	Wistar ラット 雌雄各 5 匹 ^b	211	336	<p>投与量 雄：0、1、10、50、100、250、400、500 mg/kg 体重 雌：0、1、10、100、250、315、400、500 mg/kg 体重</p> <p>雄：50 mg/kg 体重以上 雌：100 mg/kg 体重以上 無気力、穴掘り及び洗顔運動亢進、歩行異常、窮屈な姿勢、回転、流涎、呼吸困難、立毛(雄：投与 28 分以降、雌：投与 26 分以降)</p> <p>雄：50 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：250 mg/kg 体重以上で死亡例</p>
	Wistar ラット 雌雄各 5 匹 ^b (非絶食群)	307	343	<p>投与量 雄：0、1、10、100、200、250、315、355、400、500 mg/kg 体重 雌：0、1、10、100、250、355、400、450、500 mg/kg 体重</p> <p>雌雄：100 mg/kg 体重以上 無気力、穴掘り及び洗顔運動亢進、歩行異常、窮屈な姿勢、回転、流涎、呼吸困難、立毛(雄：投与 17 分以降、雌：投与 24 分以降)</p> <p>雄：200 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：250 mg/kg 体重以上で死亡例</p>

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
	Wistar ラット 雌雄各 5 匹 ^c	84	77	投与量 雄：0、1、10、71、100、160、250 mg/kg 体重 雌：0、1、10、63、80、100、160 mg/kg 体重 雌雄：10 mg/kg 体重以上 無気力、穴掘り及び洗顔運動亢進、歩行異常、窮屈な姿勢、流涎、回転、呼吸困難、立毛（雄：投与 48 分以降、雌：投与 56 分以降） 雄：71 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：63 mg/kg 体重以上で死亡例
	Wistar ラット 雌雄各 5 匹 ^c (非絶食群)	141	108	投与量 雄：0、1、10、100、160、180、200 mg/kg 体重 雌：0、1、10、71、100、160、200、250 mg/kg 体重 雌雄：10 mg/kg 体重以上 無気力、穴掘り及び洗顔運動亢進、窮屈な姿勢、歩行異常、流涎、回転、呼吸困難、運動性増加、軟便、立毛（雄：投与 33 分以降、雌：投与 31 分以降） 雄：100 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：71 mg/kg 体重以上で死亡例
	ラット ^d 雄、系統及び匹数不明	16		詳細不明
	ラット ^d 雄、系統及び匹数不明	11		詳細不明
	NMRI マウス 雌雄 ^a 、匹数不明	91	165	詳細不明
	ビーグル犬 雌雄 ^e 、匹数不明	>5,000	>5,000	投与量詳細不明 2,500 及び 5,000 mg/kg 体重：嘔吐
	経皮	Wistar ラット 雌雄 ^a 、匹数不明	>5,000	>5,000
Wistar ラット 雌雄 ^b 、匹数不明		>5,000	>5,000	創傷、無気力、歩行異常、流涎、啼鳴、跳躍、穴掘り及び洗顔行動、呼吸困難、軟便
腹腔内	Wistar ラット 雌雄 ^a 、匹数不明	917		詳細不明
	NMRI マウス 雄 ^a 、匹数不明	18		詳細不明

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
静脈内	ビーグル犬 雌雄 a、匹数不明	5		詳細不明
吸入	Wistar ラット 雌雄 f、匹数不明	LC ₅₀ (mg/m ³)		詳細不明
		90	100	
	Wistar ラット 雌雄 g、匹数不明	967	695	詳細不明
	Wistar ラット 雌雄 f、匹数不明	82	81	詳細不明
	Wistar ラット 雌雄 g、匹数不明	532		詳細不明

／：該当なし

a：溶媒としてポリエチレングリコール 400 が用いられた。

b：溶媒としてキシレンが用いられた。

c：溶媒としてアセトン+ピーナッツ油(1:9)が用いられた。

d：溶媒としてクレモホア EL+水が用いられた。

e：溶媒としてチロース水溶液が用いられた。

f：4時間ばく露（溶媒：エタノール+ポリエチレングリコール 400）

g：4時間ばく露（ダスト）

（２）急性神経毒性試験（ラット）①

Fischer ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた単回強制経口投与（beta-シフルトリン原体：0、0.5、2 及び 10 mg/kg 体重、溶媒：1%クレモホア・脱イオン水）による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

本試験において、10 mg/kg 体重投与群の雄で歩行失調、自発運動量減少等が、2 mg/kg 体重以上投与群の雌で自発運動量及び移動量減少が認められたことから、無毒性量は雄で 2 mg/kg 体重、雌で 0.5 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 4、20～22）

表 30 急性神経毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> 被毛汚れ(口及び肛門周辺、尿)(投与当日～5日後) 歩行失調、活動性低下、咀嚼運動の亢進、眼瞼下垂、腹臥位、苦悶[§]、引っ掻く動作の反復[§]、接近及び接触反応低下[§]、正向反射異常[§]、流涎[§]、体温低下、テイルピンチ反応低下[§]、陰茎突出[§](投与2時間後) 自発運動量及び移動量減少(投与2時間後) 	<ul style="list-style-type: none"> 被毛汚れ(口及び肛門周辺)(投与当日～1日後) 歩行失調、活動性低下[§]、腹臥位[§]、引っ掻く動作の反復[§]、接近及び接触反応低下[§]、正向反射異常、筋肉線維束性収縮[§]、流涎(投与2時間後)
2 mg/kg 体重以上	2 mg/kg 体重以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> 自発運動量及び移動量減少(投与2時間後)
0.5 mg/kg 体重		毒性所見なし

[§]：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

(3) 急性神経毒性試験（ラット）②<参考資料⁸>

ラット（系統及び匹数不明、雌雄）を用いた単回強制経口投与（beta-シフルトリン原体：0、12.5、25及び45 mg/kg 体重、溶媒：コーン油）による急性神経毒性試験が実施された。

45 mg/kg 体重投与群において、死亡(1例)、流涙及び後肢握力低下が、25 mg/kg 体重以上投与群において、異常姿勢、眼瞼下垂、流涎、被毛の汚れ、低覚醒、常同行動及び空中正向反射低下が、12.5 mg/kg 体重以上投与群において、間代性痙攣、歩行異常、立ち上がり回数減少及びテイルピンチ反応過敏が、それぞれ認められた。（参照 22）

(4) 急性神経毒性試験（ラット）③<参考資料⁹>

雄ラット（系統及び匹数不明）を用いた単回強制経口投与（beta-シフルトリン原体：0、12.5、25及び45 mg/kg 体重、溶媒：不明）による急性神経毒性試験が実施された。

25 mg/kg 体重以上投与群において、低覚醒及び常同行動が、12.5 mg/kg 体重以上投与群において、歩行異常、立ち上がり回数減少及び間代性痙攣が、それぞれ認められた。（参照 22）

(5) 急性神経毒性試験（ラット）④<参考資料¹⁰>

Long Evans 雄ラット（一群 8～18 匹）を用いた単回強制経口投与（beta-シフ

⁸ 神経病理組織学的検査結果について参照した資料に記載がなかったことから、参考資料とした。

⁹ 神経病理組織学的検査結果について参照した資料に記載がなかったことから、参考資料とした。

¹⁰ 公表文献(Wolansky MJ, Gennings C, Crofton KM. Relative potencies for acute effects of pyrethroids on motor function in rats. Toxicol Sci. 89:271-277. 2006.)に基づくものであり、ガイドラインに従って実施された試験ではなく自発運動量の測定のみ行われていることから、参考資料とした。

ルトリン原体：0、0.05、0.1、0.5、2.5、5.0、7.5、10.0、15.0 mg/kg 体重、溶媒：コーン油）による急性神経毒性試験が実施された。

自発運動量が測定され、自発運動量の減少が認められた。重篤な症状は認められなかった。自発運動量減少のデータ解析の結果、自発運動量減少に対する無影響量は 0.9 mg/kg 体重、BMDL は 1.17 mg/kg 体重、BMD は 1.42 mg/kg 体重と算出された。（参照 21、22）

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

9. 1. シフルトリン

日本白色ウサギ及び NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。

その結果、眼に対して、日本白色ウサギでは軽度の刺激性が、NZW ウサギでは刺激性（中等度から重度の発赤、軽度から中等度の結膜浮腫）が認められた。皮膚に対する刺激性はいずれも認められなかった。

Hartley モルモット及び DH モルモットを用いた皮膚感作性試験（DH モルモット：Maximization 法）が実施された。結果は陰性であった。（参照 4、20～22）

9. 2. beta-シフルトリン

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。

その結果、眼に対して結膜に軽微な刺激性が認められ、皮膚に対してごく軽微な紅斑が認められたが、いずれも 72 時間後には消失した。

Bor:DHWP モルモット及び DH モルモットを用いた皮膚感作性試験（いずれも Maximization 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 21）

10. 亜急性毒性試験

10. 1. シフルトリン

(1) 4週間亜急性毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌投与（シフルトリン原体：0、100、300 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 31 参照）による 4 週間亜急性毒性試験が実施された。また、各投与群において最終投与後 4 週間基礎飼料のみを投与する回復群（一群雌雄各 6 匹）が設定された。

表 31 4 週間亜急性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.27	24.7	78.9
	雌	8.44	25.2	77.9

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

各投与群で認められた毒性所見は、4 週間の回復期間後には認められなかった。本試験において、1,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、顎下腺の絶対及び

比重量¹¹増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄 24.7 mg/kg 体重/日、雌 25.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、13、20～22)

(坐骨神経への影響の回復性については [14.(1)②] を参照。)

表 32 4 週間亜急性毒性試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・歩行異常(投与 3 日以降)、神経過敏(投与 1 週前後)、 ・体重増加抑制(投与 4 日以降) ・摂餌量減少(投与 1 週以降) ・顎下腺絶対及び比重量増加 ・顎下腺腺房細胞肥大 ・坐骨神経単一線維の軸索変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・歩行異常(投与 3 日以降)、神経過敏(投与 1 週前後)、流涎(投与 1 日以降) ・体重増加抑制(投与 4 日以降) ・摂餌量減少(投与 1 週以降) ・顎下腺絶対及び比重量増加 ・顎下腺腺房細胞肥大 ・坐骨神経単一線維の軸索変性
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット) ②

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌投与 (シフルトリン原体 : 0、100、300 及び 1,000 ppm : 平均検体摂取量は表 33 参照) による 4 週間亜急性毒性試験が実施された。本試験において免疫学的検査が実施された。

表 33 4 週間亜急性毒性試験 (ラット) ②の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.1	26.0	75.2
	雌	10.6	28.9	76.9

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

免疫学的検査の結果、いずれの検体投与群においても、抗体生産能 (IgA、IgM、IgG)、脾臓細胞数及び大きさ、脾臓構成細胞の特性において、検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄 : 26.0 mg/kg 体重/日、雌 : 28.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、20)

¹¹ 体重比重量を比重量という (以下同じ。)

表 34 4 週間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・歩行異常(投与 10 日以降)、立毛(投与 7 日以降) ・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・摂餌量減少(投与 1 週以降) ・骨髓脂肪細胞増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・歩行異常(投与 10 日以降) ・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・摂餌量減少(投与 1 週以降)
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 4 週間亜急性毒性試験（ラット）③

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口投与（シフルトリン原体：0、5、20 及び 80/40¹² mg/kg 体重/日、溶媒：ポリエチレングリコール 400）による 4 週間亜急性毒性試験が実施された。また、各投与群において最終投与後 6 週間基礎飼料のみを投与する回復群（一群雌雄各 10 匹）が設定された。

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

各投与群で認められた毒性所見は、6 週間の回復期間後には認められなかった。

本試験において、80/40 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で死亡、運動失調等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 13、21）

表 35 4 週間亜急性毒性試験（ラット）③で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
80/40 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡(6 例：投与 3 日及び 21 日) ・無気力、粗毛、呼吸困難、流涎、運動亢進、運動失調、非協調運動(投与 1 週以降) ・体重増加抑制 ・ALT 増加 ・副腎絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡(1 例：投与 26 日) ・無気力、粗毛、呼吸困難、流涎、運動亢進、運動失調、非協調運動(投与 1 週以降) ・ALT 増加 ・副腎及び肝絶対及び比重量増加
20 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

Wistar ラット（一群雌雄各 30 匹、肝薬物代謝酵素測定用に投与 1 週及び 4 週後に各 5 匹と殺）を用いた混餌投与（シフルトリン原体：0、30、100 及び 300 ppm：平均検体摂取量は表 36 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験において *N*-DEM 活性、*O*-DEM 活性及び P450 量が測定された。なお、本試験において、末梢神経組織の病理組織学的検査が実施されなかったことから、追加試験 [14. (1)①] が実施された。

¹² 80 mg/kg 体重/日投与群の雄において、重篤な症状がみられたため、投与 2 週に投与量を 40 mg/kg 体重/日に引き下げた。その後毒性症状が消失したため、投与 3 週に投与量を再び 80 mg/kg 体重/日としたが、再び重篤な症状が認められたことから、投与 4 週は投与量を再び 40 mg/kg 体重/日に引き下げた。

表 36 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	100 ppm	300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.24	7.39	22.5
	雌	2.70	8.83	28.0

300 ppm 投与群の雌で P450 量の増加が、100 ppm 以上投与群の雌で *O*-DEM 活性の増加が、30 ppm 以上投与群の雄で *N*-DEM 活性の増加が、いずれも投与 1 週に認められた。

本試験において、いずれの投与群においても雌雄とも検体投与の影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 300 ppm（雄：22.5 mg/kg 体重/日、雌：28.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4、13、20～22）

（5）90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌投与（シフルトリン原体：0、100、300 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 37 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。また、各投与群において最終投与後 30 日間基礎飼料のみを投与する回復群（一群雌雄各 8 匹）が設定された。

表 37 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.20	18.5	61.0
	雌	7.24	21.2	68.5

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

各投与群で認められた毒性所見は、30 日間の回復期間後にはほとんど認められなかった。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄で Glu 減少、1,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制、摂餌量減少等が認められたことから、無毒性量は雄で 100 ppm（6.20 mg/kg 体重/日）、雌で 300 ppm（21.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4、13、20、21）

表 38 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎、歩行異常(投与 1 日以降) ・体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・坐骨神経単一線維の軸索変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎、歩行異常(投与 1 日以降) ・体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・Glu 減少 ・坐骨神経単一線維の軸索変性
300 ppm 以上	・Glu 減少	300 ppm 以下 毒性所見なし
100 ppm	毒性所見なし	

(6) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌投与（シフルトリン原体：0、50、200 及び 800 ppm：平均検体摂取量は表 39 参照）による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 39 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		50 ppm	200 ppm	800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.07	12.5	49.1
	雌	3.89	15.3	59.6

神経病理組織学的検査の結果、検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、800 ppm 投与群の雌で体重増加抑制（投与 1 週以降）及び摂餌量減少（投与 1 週以降）が認められ、雄ではいずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったことから、無毒性量は雄で本試験の最高用量 800 ppm（49.1 mg/kg 体重/日）、雌で 200 ppm（15.3 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 4、20）

(7) 4週間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌投与（シフルトリン原体：0、300、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 40 参照）による 4 週間亜急性毒性試験が実施された。また、各投与群において最終投与後 4 週間基礎飼料のみを投与する回復群（一群雌雄各 6 匹）が設定された。

表 40 4 週間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	43.1	136	407
	雌	50.4	165	433

各投与群で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

各投与群で認められた毒性所見は、4 週間の回復期間後には認められなかった。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雌雄で顎下腺腺房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：43.1 mg/kg 体重/日、雌：50.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4、13、20、21）

表 41 4 週間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎(投与 6 時間以降)、活動性低下(発現時期不明) ・体重増加抑制(投与 4 日以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・ALP 増加 ・顎下腺比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡(1 例、投与 3 週) ・流涎(投与 6 時間以降)、活動性低下(投与 1 日以降)、消瘦(発現時期不明) ・摂餌量減少(投与 1 週以降) ・肝核内クロマチン増加 ・顎下腺比重量増加
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝核内クロマチン増加 ・肝比重量増加 ・顎下腺腺房細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制^a(投与 3 週以降) ・ALP 増加 ・顎下腺腺房細胞肥大
300 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^a : 300 ppm 投与群では投与 4 日以降。

(8) 6 か月間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌投与（シフルトリン原体：0、65、200 及び 600 ppm：平均検体摂取量は表 42 参照）による 6 か月間亜急性毒性試験が実施された。

表 42 6 か月間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		65 ppm	200 ppm	600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.00	6.57	19.2
	雌	2.15	6.74	20.8

各投与群で認められた毒性所見は表 43 に示されている。

本試験において、600 ppm 投与群の雌雄で運動性低下、歩行異常等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：6.57 mg/kg 体重/日、雌：6.74 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4、13、20～22）

表 43 6 か月間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・下痢、嘔吐(投与直後) ・運動性低下、歩行異常(投与 21 週以降) 	<ul style="list-style-type: none"> ・下痢、嘔吐(投与直後) ・運動性低下、歩行異常(投与 21 週以降) ・体重増加抑制(投与 0～12 週)及び摂餌量減少[§](投与 1～5 週)
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] : 統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

(9) 90 日間反復吸入毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた吸入ばく露（シフルトリン原体：0、0.09、0.71 及び 4.5 mg/m³、1 日 6 時間ばく露、週 5 日で 13 週間、MMAD：2.51～2.65 μm）による 90 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

4.5 mg/m³ ばく露群の雌雄で挙尾、同群の雄で活動性低下、0.71 mg/m³ ばく露

群の雄で体重増加抑制、同群の雌で活動性低下が、それぞれ認められた。

本試験において、0.71 mg/m³ ばく露群の雄で体重増加抑制、雌で活動性低下が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 0.09 mg/m³ であると考えられた。

(参照 4、20～22)

(10) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 8 匹) を用いた経皮投与 (シフルトリン原体 : 0、100、340 及び 1,000 mg/kg 体重/日 : 平均検体摂取量は表 44 参照、1 日 6 時間ばく露、投与開始から 2 週間は週 5 日、3 週目は毎日。溶媒 : アセトン) による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。また、1,000 mg/kg 体重/日投与群において 2 週間の回復群 (一群雌雄各 8 匹) が設定された。

表 44 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		100 mg/kg 体重/日	340 mg/kg 体重/日	1,000 mg/kg 体重/日
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	112	373	1,070
	雌	113	379	1,080

各投与群で認められた毒性所見は、2 週間の回復期間後にはほとんど認められなかった。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で、投与部位の痂皮、同投与群の雌雄で、投与部位に皮膚棘細胞症、角化症、炎症及び潰瘍、340 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で投与部位の痂皮が認められたことから、無毒性量は雄で 340 mg/kg 体重/日 (373 mg/kg 体重/日)、雌で 100 mg/kg 体重/日 (113 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、20～22)

(11) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌雄各 6 匹、3 匹 : 非擦過皮膚投与、3 匹 : 擦過皮膚投与) を用いた経皮投与 (シフルトリン原体 : 0、50 及び 250 mg/kg 体重/日、1 日 6 時間ばく露、週 5 日で 3 週間、溶媒 : ポリエチレングリコール 400) による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても雌雄とも検体投与の影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 250 mg/kg 体重/日 であると考えられた。(参照 4、13、20、21)

10. 2. beta-シフルトリン

(1) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 15 匹) を用いた強制経口投与 (beta-シフルトリン原体 : 0、0.25、1、4 及び 16 mg/kg 体重/日、溶媒 : 2% クレモホア EL 水溶液) による 4 週間亜急性毒性試験が実施された。また、各投与群において最終投与後 4 週間基礎飼料のみを投与する回復群 (一群雌雄各 15 匹) が設定された。

各投与群で認められた毒性所見は表 45 に示されている。

各投与群で認められた毒性所見は、4 週間の回復期間後には認められなかった。

4 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で肝絶対及び比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータ及び病理組織学的変化は認められなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、4 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で運動性増加、流涎等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。

(参照 4、20、21)

表 45 4 週間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
16 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡[主群 11 例(投与 2 日以降)] ・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・歩行異常、呼吸異常、無関心、回転、血涙(投与 1 日以降) ・副腎絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡[主群 12 例(投与 12 日以降)] ・歩行異常、呼吸異常、無関心、回転、血涙(投与 1 日以降)
4 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・運動性増加、穴掘り運動及び毛繕い増加(投与 1 日以降) ・流涎^a(投与 22 日以降) 	<ul style="list-style-type: none"> ・運動性増加、穴掘り運動及び毛繕い増加(投与 1 日以降) ・流涎^a(投与 25 日以降)
1 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[] : 死亡動物で認められた所見。

^a : 16 mg/kg 体重/日投与群では投与 1 日以降。

(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌投与（beta-シフルトリン原体：0、30、125 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 46 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験において *N*-DEM 活性、*O*-DEM 活性及び P450 量が測定された。また、500 ppm 投与群において最終投与後 4 週間基礎飼料のみ投与する回復群（一群雌雄各 15 匹）が設定された。

表 46 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	125 ppm	500 ppm	500 ppm (回復群)
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.3	9.5	38.9	37.0
	雌	2.5	10.9	42.4	43.0

各投与群で認められた毒性所見は表 47 に示されている。

各投与群で認められた毒性所見は、4 週間の回復期間後には認められなかった。

いずれの投与群においても、*N*-DEM 活性、*O*-DEM 活性及び P450 量に検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、500 ppm 投与群の雌雄で歩行異常、体重増加抑制、摂餌量減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 125 ppm（雄：9.5 mg/kg 体重

/日、雌：10.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4、20～22）

表 47 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
500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡(主群 1 例、回復群 1 例) ・歩行異常(投与 1 週以降) ・頭部及び首部長死及び創傷(投与 2 週以降) ・体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降) 	<ul style="list-style-type: none"> ・歩行異常(投与 1 週以降) ・頭部及び首部長死(投与 2 週以降) ・体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降)
125 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌投与(beta-シフルトリン原体：0、30、125 及び 400 ppm：平均検体摂取量は表 48 参照）による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 48 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		30 ppm	125 ppm	400 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.02	7.99	26.8
	雌	2.34	9.40	30.8

各投与群で認められた毒性所見は表 49 に示されている。

本試験において、125 ppm 以上投与群の雄で痲皮（耳介）、同投与群の雌で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 30 ppm（雄：2.02 mg/kg 体重/日、雌：2.34 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4、20～22）

表 49 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
400 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・運動失調(一般状態観察：投与 11 日以降) ・反復性咀嚼運動、歩行異常、握力低下(FOB：投与 4 週以降) ・体重減少(投与 1 週)/増加抑制(投与 2 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降) 	<ul style="list-style-type: none"> ・運動失調、足掻き反復行動、反応性亢進、活動性亢進(一般状態観察：投与 11 日以降) ・反復性咀嚼運動、歩行異常、握力低下、反応性亢進、体温低下、正向反射失調[§](FOB：投与 4 週以降) ・聴覚反応亢進[§]
125 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・痲皮(耳介)(一般状態観察：投与 18～32 日、FOB：投与 4 週) 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制^{a, b}(投与 5 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降)
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

^a：400 ppm 投与群では、投与 1 週に体重減少、投与 2 週以降に体重増加抑制が認められた。

^b：125 ppm 投与群の雌で認められた体重増加抑制は対照群と比較して 8%程度の低下であった。

(4) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用いた混餌投与（beta-シフルトリン原体：0、10、60及び360 ppm：平均検体摂取量は表50参照）による90日間亜急性毒性試験が実施された。本試験においてN-DEM活性及びP450量が測定された。

表50 90日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	60 ppm	360 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.38	2.38	13.8
	雌	0.40	2.46	15.3

各投与群で認められた毒性所見は表51に示されている。

いずれの投与群においても、N-DEM活性及びP450量に検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、360 ppm投与群の雌雄で運動失調、下痢等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも60 ppm（雄：2.38 mg/kg 体重/日、雌：2.46 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照4、20～22）

表51 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
360 ppm	・運動失調（投与1週以降 ^a ）、 下痢（投与4週以降）	・運動失調（投与2週以降 ^a ）、 下痢、嘔吐（投与1週以降） ・体重増加抑制 [§]
60 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

^a：投与後6～8時間に散発的に認められた。

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）①

ビーグル犬（一群雌雄各6匹）を用いた混餌投与（シフルトリン原体：0、40、160及び640 ppm：平均検体摂取量は表52参照）による1年間慢性毒性試験が実施された。

表52 1年間慢性毒性試験（イヌ）①の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	160 ppm	640 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.38	5.54	23.6
	雌	1.45	5.70	23.7

各投与群で認められた毒性所見は表53に示されている。

本試験において、640 ppm投与群の雌雄で軟便、嘔吐等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも160 ppm（雄：5.54 mg/kg 体重/日、雌：5.70 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照4、13、20～22）

表 53 1年間慢性毒性試験（イヌ）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
640 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・軟便、嘔吐(発現時期不明) ・不安定な歩行、動作緩慢(投与36週及び37週) ・体重増加抑制[§](投与0～52週の累積) 	<ul style="list-style-type: none"> ・軟便、嘔吐(発現時期不明)
160 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

(2) 1年間慢性毒性試験（イヌ）②

ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用いた混餌投与（シフルトリン原体：0、50、100、360及び640/500 ppm¹³：平均検体摂取量は表54参照）による1年間慢性毒性試験が実施された。本試験においてN-DEM活性、O-DEM活性及びP450量が測定された。

表 54 1年間慢性毒性試験（イヌ）②の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	100 ppm	360 ppm	640/500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.36	2.43	10.6	15.5
	雌	1.46	3.61	10.7	18.0

各投与群で認められた毒性所見は表55に示されている。

500 ppm 投与群の雄において、N-DEM活性の増加が認められた。

360 ppm 投与群において、歩行異常及び姿勢異常が認められたことから、無毒性量は雌雄とも100 ppm（雄：2.43 mg/kg 体重/日、雌：3.61 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照4、20～22）

表 55 1年間慢性毒性試験（イヌ）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
640/500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与0～6週) 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少/増加抑制(投与0～6週) ・切迫と殺(1例：重篤な神経症状、投与8週)
360 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・歩行異常、姿勢異常(投与6か月及び12か月) 	<ul style="list-style-type: none"> ・歩行異常[§]、姿勢異常[§](投与6か月及び12か月)
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：360 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①

Wistar ラット（発がん性群：一群雌雄各50匹、1年間慢性毒性群：一群雌雄各10匹、肝薬物代謝酵素測定群：一群雌雄各5匹）を用いた混餌投与（シフルトリン原体：0、50、150及び450 ppm：平均検体摂取量は表56参照）による2

¹³：640 ppm の投与量で試験が開始されたが、神経症状が観察され、雌1匹を切迫と殺したため、投与8週以降500 ppm の投与量で実施された。

年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。本試験において *N*-DEM 活性、*O*-DEM 活性及び P450 量が測定された。

表 56 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	150 ppm	450 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.02	6.19	19.2
	雌	2.71	8.15	25.5

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

450 ppm 投与群の雄において *N*-DEM 活性の増加傾向が、同投与群の雌において *N*-DEM 活性の増加及び *O*-DEM 活性の増加傾向が、それぞれ認められた。

本試験において、450 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制（投与 1 週以降）が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 150 ppm（雄：6.19 mg/kg 体重/日、雌：8.15 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 4、13、20～22）

（4）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②

Fischer ラット（発がん性群：一群雌雄各 50 匹、一年間慢性毒性群：一群雌雄各 10 又は 20 匹）を用いた混餌投与（シフルトリン原体：0、50、225 及び 450 ppm：平均検体摂取量は表 57 参照）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 57 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	225 ppm	450 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.6	11.6	22.8
	雌	3.3	14.4	28.3

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 58 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、225 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：2.6 mg/kg 体重/日、雌：3.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 4、20～22）

表 58 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
450 ppm	・脱毛 ・TG 及び T.Chol 減少	・脱毛
225 ppm 以上	・体重増加抑制 ^a (投与 5 週以降)	・体重増加抑制 ^a (投与 9 週以降)
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^a：450 ppm 投与群では、投与 1 週以降。

(5) 23 か月間発がん性試験 (マウス)

CF1 マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌投与 (シフルトリン原体 : 0、50、200 及び 800 ppm : 平均検体摂取量は表 59 参照) による 23 か月間発がん性試験が実施された。

表 59 23 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	11.6	45.8	194
	雌	15.3	63.0	260

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、800 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制 (投与 1 週以降) が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄 : 45.8 mg/kg 体重/日、雌 : 63.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 4、13、20~22)

(6) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌投与 [シフルトリン原体 : 0、200、750、1400 (雄) 及び 1600 (雌) ppm : 平均検体摂取量は表 60 参照] による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 60 18 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	750 ppm	1,400 ppm	1,600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	31.9	115	233	/
	雌	38.4	141	/	310

/ : 該当なし

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 61 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、750 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄 : 31.9 mg/kg 体重/日、雌 : 38.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 4、20~22)

表 61 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
1,600 ppm	/	<ul style="list-style-type: none"> 粗毛 円背位 耳介皮膚表皮肥厚、炎症、組織層及び潰瘍
1,400 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 粗毛 腹側部の汚れ 	/
750 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制(投与 2 週以降) 耳介皮膚表皮肥厚、炎症、組織層及び潰瘍 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制^a(投与 4 週以降)
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

/：該当なし

^a：1,600 ppm 投与群では投与 2 週以降。

1 2. 生殖発生毒性試験

1 2. 1. シフルトリン

(1) 3 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雄 10 匹、雌 20 匹）を用いた混餌投与（シフルトリン原体：0、50、150 及び 450 ppm：平均検体摂取量は表 62 参照）による 3 世代繁殖試験が実施された。

表 62 3 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			50 ppm	150 ppm	450 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	3.80	11.4	34.7
		雌	5.14	14.0	46.9
	F ₁ 世代	雄	3.95	13.6	37.6
		雌	5.53	16.0	48.6
	F ₂ 世代	雄	3.74	11.8	39.6
		雌	5.40	15.4	50.2

各投与群で認められた毒性所見は表 63 に示されている。

本試験において、親動物では 150 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められた。児動物では 150 ppm 投与群で 5 日生存率減少及び哺育率減少、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 50 ppm（P 雄：3.80 mg/kg 体重/日、P 雌：5.14 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：3.95 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：5.53 mg/kg 体重/日、F₂ 雄：3.74 mg/kg 体重/日、F₂ 雌：5.40 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 4、13、20～22）

表 63 3 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂		親：F ₂ 、児：F ₃	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
親動物	450 ppm	・体重増加抑制(投与1週以降)	・体重増加抑制(投与1週以降)		・体重増加抑制	・体重増加抑制	
	150 ppm 以上	150 ppm 以下 毒性所見なし	150 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制及び摂餌量減少 毒性所見なし	150 ppm 以下 毒性所見なし	150 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制 毒性所見なし
	50 ppm						
児動物	450 ppm	・痙攣 ・哺育率減少		・5日生存率減少		・5日生存児数減少 ・哺育率減少	
	150 ppm 以上	・体重増加抑制 ・5日生存率減少		・痙攣 ・体重増加抑制 ・哺育率減少		・体重増加抑制 ・5日生存率減少	
	50 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし		毒性所見なし	

(2) 2 世代繁殖試験（ラット）①

SD ラット（P 世代及び F₁ 世代：一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌投与（シフルトリン原体：0、50、125 及び 400 ppm：平均検体摂取量は表 64 参照）による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 64 2 世代繁殖試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	125 ppm	400 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	3.4	8.9	28.8
		雌	3.9	9.9	33.2
	F ₁ 世代	雄	3.3	9.1	30.1
		雌	3.8	10.6	33.7

各投与群で認められた毒性所見は表 65 に示されている。

50 ppm 投与群の F₂ 児動物で生後 4 日及び 7 日に体重増加抑制が認められたが、追加試験 [12. 1. (3)] の結果から検体投与に関連した所見とは考えられなかった。

本試験において、親動物では 125 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制、400 ppm 投与群の雌で体重増加抑制、摂餌量減少及び後肢伸展が認められ、児動物では 125 ppm 以上投与群の雌雄で振戦及び体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は親動物の雄で 50 ppm（P 雄：3.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：3.3 mg/kg 体重/日）、雌で 125 ppm（P 雌：9.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：10.6 mg/kg 体重/日）、児動物の雌雄で 50 ppm（P 雄：3.4 mg/kg 体重/日、P 雌：3.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：3.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：3.8 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 4、20～22）

表 65 2 世代繁殖試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂				
		雄	雌	雄	雌			
親動物	400 ppm	400 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(妊娠 20 日以降)及び摂餌量減少(哺育 0~4 日以降) ・後肢伸展(哺育期) 		<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・後肢伸展 			
	125 ppm 以上					125 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 	125 ppm 以下 毒性所見なし
	50 ppm							
児動物	400 ppm			<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 			
	125 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦^a ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦^a ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦^a ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦^a ・体重増加抑制 			
	50 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・毒性所見なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・毒性所見なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・毒性所見なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・毒性所見なし 			

^a：雌雄合計の結果。

(3) 2 世代繁殖試験（ラット）②（追加試験）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌投与（シフルトリン原体：0、25 及び 50 ppm：平均検体摂取量は表 66 参照）による 2 世代繁殖試験が実施された。

本試験は 2 世代繁殖試験（ラット）① [12. 1. (2)] において、生後 4 日及び 7 日に 50 ppm 投与群の F₂ 児動物で認められた体重への影響を確認することを主な目的として実施された。

表 66 2 世代繁殖試験（ラット）②（追加試験）の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	50 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	3.77
		雌	4.14
	F ₁ 世代	雄	3.79
		雌	4.25

本試験において、いずれの投与群でも親動物及び児動物に対する検体投与の影響は認められなかったことから、無毒性量は 50 ppm (P 雄：3.77 mg/kg 体重/日、P 雌：4.14 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：3.79 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：4.25 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 4、20~22)

(4) 発生毒性試験（ラット）①

FB30 ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6~15 日に強制経口投与（シフルトリン

原体：0、3、10 及び 30 mg/kg 体重/日、溶媒：ポリエチレングリコール 400) して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 30 mg/kg 体重/日投与群で運動失調及び運動性低下（発現時期不明）が認められ、10 mg/kg 体重/日以上投与群で歩行異常（投与 2 週）が認められた。胎児ではいずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかった。

以上のことから、無毒性量は母動物で 3 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 30 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 4、13、20、21）

(5) 発生毒性試験（ラット）②

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口投与（シフルトリン原体：0、1、3 及び 10 mg/kg 体重/日、溶媒：1%クレモホア水溶液）して、発生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母動物、胎児ともに検体投与による影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物胎児ともに本試験の最高用量 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。（参照 4、13、20～22）

(6) 発生毒性試験（ウサギ）①

Himalayan ウサギ（一群雌 15 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口投与（シフルトリン原体：0、5、15 及び 45 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%クレモホア EL 水溶液）して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、45 mg/kg 体重/日投与群の母動物で 2 例の流産（妊娠 25 日及び 28 日）及び 1 例の全吸収胚が認められ、胎児ではいずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物で 15 mg/kg 体重/日、胎児では本試験の最高用量 45 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 4、13、20、21）

(7) 発生毒性試験（ウサギ）②

Chinchilla ウサギ（一群雌 16 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口投与（シフルトリン原体：0、20、60 及び 180 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 60 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制（妊娠 6～19 日の累積）、摂餌量減少（妊娠 6～11 日及び 11～15 日）及び着床後死胚率増加が認められ、胎児ではいずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物で 20 mg/kg 体重/日、胎児では本試験の最高用量 180 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 4、13、20～22）

(8) 発生毒性試験 (ウサギ) ③ <参考資料¹⁴>

Himalayan ウサギ (一群雌 15 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口投与 (シフルトリン原体 : 0、3、10 及び 30 mg/kg 体重/日、溶媒 : クレモホア EL 水溶液) して、発生毒性試験が実施された。

母動物において、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったが、10 及び 30 mg/kg 体重/日投与群で胎児の 9 例に関節拘縮が認められたことから、0、10 及び 30 mg/kg 体重/日の用量で追加試験が実施された。

追加試験において、母動物では 30 mg/kg 体重/日投与群で死亡 (1 例 : 妊娠 26 日) 及び体重増加抑制が認められ、胎児ではいずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかった。なお、対照群の胎児 1 例で関節拘縮が認められた。(参照 13)

12. 2. beta-シフルトリン

(1) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 30 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口投与 (beta-シフルトリン原体 : 0、3、10 及び 40 mg/kg 体重/日、溶媒 : 1%クレモホア水溶液) して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 67 に示されている。

本試験において、母動物では、40 mg/kg 体重/日投与群で体重減少/増加抑制、摂餌量減少等が認められ、胎児では、40 mg/kg 体重/日投与群で低体重及び骨化遅延が認められたことから、本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも 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。(参照 4、20~22)

表 67 発生毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
40 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none">・死亡(3 例、妊娠 7 日及び 8 日)・活動性低下、流涎及び運動失調(妊娠 6~7 日以降)・体重減少(妊娠 6~7 日、7~8 日)/増加抑制(妊娠 6~16 日の累積)・摂餌量減少(妊娠 6~7 日以降)	<ul style="list-style-type: none">・低体重・骨化遅延
10 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 発達神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 30 匹) の妊娠 0 日~哺育 21 日に混餌投与 (beta-シフルトリン原体 : 0、30、125 及び 200 ppm : 平均検体摂取量は表 68 参照) し、生後 75 日まで児動物を観察して、発達神経毒性試験が実施された。

¹⁴ 母動物及び胎児に対する影響について、再現性が認められないことから、参考資料とした。

表 68 発達神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	125 ppm	200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	妊娠期間	2.4	11.0	17.8
	哺育期間	5.9	25.4	40.9

各投与群で認められた毒性所見は表 69 に示されている。

200 ppm 投与群の児動物の雄において、聴覚驚愕反応低下が生後 22 日にみられたが、生後 38 日及び 60 日に実施した聴覚驚愕反応検査では異常所見はみられなかった。同投与群の児動物の雌において脳絶対重量減少がみられたが、体重増加抑制に関連した二次的な変化と考えられた。

本試験において、母動物では 200 ppm 投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少、児動物では 200 ppm 投与群で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は母動物及び児動物とも 125 ppm (11.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発達神経毒性は認められなかった。(参照 4、20～22)

表 69 発達神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	児動物
200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(妊娠期：11 日以降及び哺育期) ・摂餌量減少(哺育 14～21 日) 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・聴覚驚愕反応低下(雄：生後 22 日) ・脳絶対重量減少
125 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

13. 遺伝毒性試験

13. 1. シフルトリン

シフルトリン（原体）の微生物を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞及びヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験、チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞を用いた *in vitro* 姉妹染色分体交換試験、SD ラット初代培養肝細胞を用いた *in vitro* UDS 試験、酵母を用いた有糸分裂遺伝子変換試験及び有糸分裂乗換え試験並びにマウスを用いた *in vivo* 小核試験及び優性致死試験が実施された。

結果は表 70 に示されているとおり全て陰性であり、シフルトリンに遺伝毒性はないと考えられた。(参照 4、13、20～22)

表 70 遺伝毒性試験概要（シフルトリン）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	100～10,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17、M45 株)	200 µg/プレート(+S9)	陰性

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
DNA 修復試験	<i>Escherichia coli</i> (pol A+, pol A-)	62.5~1,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
復帰突然 変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	10~25,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	20~24,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>urvA</i> 株)	5~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
復帰突然 変異試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (S138、S211 株)	312.5~10,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
復帰突然 変異試験	<i>S. cerevisiae</i> (D7 株)	625~10,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
遺伝子突然 変異試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO-K1-BH4 株) (<i>HPRT</i> 遺伝子)	3~10 µL/mL(+/-S9、5 時間処 理)	陰性
染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来細胞	①14.3~1,432 µg/mL (+S9、6 時間処理、18 及び 24 時間培養後標本作製) ②14.3~1,432 µg/mL (-S9、24 及び 48 時間処理 後標本作製)	陰性
染色体異常試験	ヒトリンパ球	①500~5,000 µg/mL (+S9、2.5 時間処理、24 時 間培養後標本作製) ②500~5,000 µg/mL (-S9、24 時間処理後標本作 製)	陰性
姉妹染色分体 交換試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来培養細胞	①3~40 µg/mL (-S9、約 26~32 時間処理) ②125~1,000 µg/mL (+S9、2 時間処理)	陰性
UDS 試験	SDラット初代培養肝細胞	17~5,000 µg/mL (18~20 時間処理)	陰性
有糸分裂遺伝子 変換試験	<i>S. cerevisiae</i> (D7 株)	625~10,000 µg/mL(+/-S9)	陰性
有糸分裂 乗換え試験	<i>S. cerevisiae</i> (D7 株)	625~10,000 µg/mL (+/-S9)	陰性

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	7.5、15 mg/kg 体重 (2 回経口投与 6 時間後標本作製)	陰性
	優性致死試験	NMRI マウス (①雄 50 匹、雌 600 匹、 ②雄 50 匹、雌 150 匹)	①30 mg/kg 体重/日 (単回経口投与) ②30、60 mg/kg 体重/日 (単回経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物[III] (植物及び土壌)、[IV] (動物、植物、土壌及び水中)、[V] (植物)、[VI] (動物、植物、土壌及び水中)、[VII] (植物及び土壌) 及び[VIII] (動物) の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 71 に示されているとおり、全て陰性であった。(参照 4、20、21)

表 71 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
[III]	<i>in vitro</i> 復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100、 TA1535, TA1537 株)	①20~12,500 µg/プレート(+/-S9) ②15~480 µg/プレート(+/-S9)	陰性
[IV]		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100、 TA1535, TA1537 株)	①20~12,500 µg/プレート(+/-S9) ②25~400 µg/プレート(+/-S9)	陰性
[V]		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100、 TA1535, TA1537 株)	①20~12,500 µg/プレート(+/-S9) ②250~2,000 µg/プレート(+/-S9) ③37.5~520 µg/プレート(+/-S9)	陰性
[VI]		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100、 TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	312~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
[VII]		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100、 TA1535, TA1537 株)	①20~12,500 µg/プレート(+/-S9) ②75~2,400 µg/プレート(+/-S9)	陰性
[VIII]		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100、 TA1535, TA1537 株)	①20~12,500 µg/プレート(+/-S9) ②300~9,600 µg/プレート(+/-S9) ③100~700 µg/プレート(-S9) 300~9,600 µg/プレート(+S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

13. 2. beta-シフルトリン

beta-シフルトリンの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来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 *in vitro* 染色体異常試験、ラット初代培養肝細胞を用いた *in vitro* UDS 試験及びマウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

結果は表 72 に示されているとおり全て陰性であり、beta-シフルトリンに遺伝毒性はないと考えられた。（参照 4、20～22）

表 72 遺伝毒性試験概要 (beta-シフルトリン)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	①20～12,500 µg/プレート(+/-S9) ②500～8,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO-K1-BH4 株) (<i>HPRT</i> 遺伝子)	20～100 µg/mL(+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	500～5,000 µg/mL(+/-S9) (+S9、2.5 時間処理、24 時間培養 後標本作製) (-S9、24 時間処理後標本作製)	陰性
	UDS 試験	ラット(系統不明) (初代培養肝細胞)	1.01～1,010 µg/mL	陰性
in vivo	小核試験	NMRI マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	80 mg/kg 体重 (単回強制経口投与、投与 24、48 及び 72 時間後標本作製)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) 神経組織に対する形態学的影響確認試験

① 5 か月間反復投与試験 (ラット)

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. 1. (4)] において、末梢神経組織の病理組織学的検査が実施されなかったことから、神経組織に対する影響を確認する目的で、Wistar ラット (一群雌雄各 15 匹) に 5 か月間強制経口投与 (シフルトリン原体 : 0 及び約 60 mg/kg 体重/日、溶媒 : ポリエチレングリコール 400) する検討試験が実施された。

検体投与群の雌雄で探索行動、毛繕い、振戦、不調和歩行、流涎及び拳尾が、雄で死亡率増加及び体重増加抑制が認められた。脳、脊髄及び坐骨神経の病理組織学的検査において、形態変化は認められなかった。（参照 4、13、20、21）

② 14 日間反復投与及び 3 か月間回復試験 (ラット)

ラットを用いた 4 週間亜急性毒性試験 [10. 1. (1)] において認められた坐骨神経の単一線維の軸索変性の精査及び回復性を検討する目的で、SD ラット (検体投与群 : 雄 50 匹、対照群 : 雄 25 匹) に 14 日間強制経口投与 (シフルトリン原体 : 0、80/40 mg/kg 体重/日¹⁵、溶媒 : ポリエチレングリコール 400) する検討試験が実施された。光学顕微鏡検索用動物では 10% 中性緩衝ホルマリン液を用

¹⁵ 症状が強く表れたため、投与 6～11 日及び 13 日は用量が 40 mg/kg 体重に変更された。

いて灌流固定、電子顕微鏡検索用動物では 2%グルタルアルデヒド溶液を用いて灌流固定し、HE 染色及び特殊染色により標本を作製して検索された。

検体投与群で歩行異常、流涎、紅涙及び体重増加抑制が認められた。光学顕微鏡観察で坐骨神経の単一線維変性（軸索の膨化及び髓鞘の脱落を伴う。）が、電子顕微鏡学的検査で坐骨神経の神経線維にニューロフィラメントの増生及びミトコンドリア変性を伴う神経細管拡張が認められた。いずれの所見も 3 か月間の回復期間中に消失したことから、可逆性の変化と考えられた。（参照 4、13、20、21）

③ 14 日間反復投与試験（ラット）

[14. (1)①] において、神経組織の病理組織学的な形態変化が認められなかったことから、Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）に、14 日間強制経口投与〔シフルトリン原体：0、50（雄のみ）及び 60 mg/kg 体重/日、溶媒：ポリエチレングリコール 400〕し、神経組織に対する病理組織学的検索が実施された。神経組織は 10%中性緩衝ホルマリン液を用いて固定後、HE 染色、ルクソール青染色及び銀染色により標本を作製して検索された。

検体投与群の雌雄で行動性低下、不調歩行及び流涎が、雄で体重増加抑制が認められ、60 mg/kg 体重/日投与群の雄で死亡及び発声が認められた。脳、脊髄、坐骨神経及び大腿部筋肉において、病理組織学的な形態変化は認められなかった。（参照 4、13、20、21）

(2) 傾斜板試験（ラット）①

シフルトリンの急性神経影響の薬理学的な無毒性量を確認するため、Wistar ラット（一群雌 5 匹）を用いた単回強制経口投与（シフルトリン原体：0、0.015、0.05、0.15、0.3、0.45、0.5、1、2.5、3、7.5 及び 9 mg/kg 体重、溶媒：0.2%クレモホア EL 水溶液又はミルク）による傾斜板試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 73 に示されている。

傾斜板試験において、9 mg/kg 体重投与群で傾斜板角度の低下が認められた。一般状態観察において、7.5 mg/kg 体重以上投与群で穴掘り及び洗顔行動の亢進が認められた。（参照 4、20、21）

表 73 傾斜板試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雌
9 mg/kg 体重	・ 傾斜板試験での傾斜板角度の低下(投与 2 時間後) ・ 運動能低下、努力性呼吸、流涎、歩行異常、腹臥位、半閉眼、下痢、異常発声、身震い(投与 50 分以降)
7.5 mg/kg 体重以上	・ 穴掘り及び洗顔行動の亢進(投与 95 分)
3 mg/kg 体重以下	毒性所見なし

(3) 傾斜板試験（ラット）②<参考資料¹⁶>

Wistar ラット（一群雄 10 匹）を用いた経口投与（シフルトリン原体：0、0.01、0.03、0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg 体重）による傾斜板試験が実施された。

0.03 mg/kg 体重以上投与群において、傾斜板角度の減少が認められ、その影響は投与 5 時間後が顕著であった。（参照 21）

(4) 4 週間免疫毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 8 匹）を用いた混餌投与（シフルトリン原体：0、100、300 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 74 参照）し、投与終了 5 日前にヒツジ赤血球を静脈内投与し、4 週間免疫毒性試験が実施された。

表 74 4 週間免疫毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.6	24.9	75.5
	雌	9.0	27.1	72.4

1,000 ppm 投与群の雌雄で不調和歩行、開脚歩行及び摂餌量減少（投与 1 日以降）が、同投与群の雄で立毛及び体重増加抑制（投与 1 週以降）が認められた。本試験条件下において、免疫毒性は認められなかった。（参照 4、20）

(5) 内分泌かく乱物質スクリーニング試験

シフルトリン（原体）のラット前立腺抽出液を用いたアンドロゲン受容体結合アッセイ、ヒト由来アロマターゼを用いたアロマターゼ阻害試験、ラットの子宮抽出液を用いたエストロゲン受容体結合アッセイ、ステロイドホルモン産生に及ぼす影響試験、ラットを用いた Hershberger 試験、発達期影響スクリーニング試験及び子宮肥大試験が実施された。

結果は表 75 に示されている。（参照 22）

¹⁶ JMPR において、時間及び用量依存的な変化がないこと、個体別データがなく、適切な統計検定が行えないことから、神経毒性の評価に用いることは適切でないと評価されており、食品安全委員会農薬第四専門調査会及び動物用医薬品専門調査会はその判断を支持し、本試験を参考資料とした。

表 75 内分泌かく乱物質スクリーニング試験概要

試験		対象	処理濃度又は 投与量	最大 無作用量	結果
<i>in vitro</i>	アンドロゲン受容体 結合アッセイ	ラット (系統不明) 前立腺抽出液	$10^{-10} \sim 10^{-4}$ M	10^{-4} M	結合性なし
	アロマターゼ阻害試験	ヒト由来アロ マターゼ	$10^{-10} \sim 10^{-3}$ M	10^{-3} M	阻害作用なし
	エストロゲン受容体 結合アッセイ	ラット (系統不明) 子宮抽出液	$10^{-10} \sim 10^{-3}$ M	10^{-3} M	相互作用なし
	ステロイドホルモン 産生に及ぼす影響試験	詳細不明	$10^{-10} \sim 10^{-4}$ M	10^{-4} M	テストステロン及びエ ストラジオール産生に 影響なし
<i>in vivo</i>	Hershberger 試験 アンドロゲン作用 抗アンドロゲン作用	ラット (系統不明)	0、10、20 mg/kg 体重/日	20 mg/kg 体重/日	アンドロゲン作用及び 抗アンドロゲン作用な し
	発達期影響スクリー ニング試験	雌ラット (系統不明)	0、10、20 mg/kg 体重/日	10 mg/kg 体重/日	20 mg/kg 体重/日：流 涎、膻開口日遅延、膻 開口時体重増加、初発 情日遅延傾向 性周期、病理組織学的 検査に影響なし
	発達期影響スクリー ニング試験	雄ラット (系統不明)	0、10、20 mg/kg 体重/日	—	20 mg/kg 体重/日：立 毛、毛繕い減少、衰弱、 非協調運動、振戦、血 清中 TSH 減少傾向 10 mg/kg 体重/日以 上：流涎 包皮分離、血清中 T ₄ 及 び TSH、テストステロ ン並びに病理組織学的 検査に影響なし
	子宮肥大試験	詳細不明	0、5、10、20 mg/kg 体重/日	20 mg/kg 体重/日	影響なし

—：最大無作用量は設定できなかった。

(6) 体内吸収に対する溶媒の影響比較試験 (ラット)

溶媒としてクレモホア EL 水溶液又はポリエチレングリコール 400 を用いて、Wistar ラット (一群雄 14 匹) に、シフルトリン原体を 10 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して、体内吸収に対する溶媒の影響比較試験が実施された。

T_{max} は、クレモホア EL 水溶液投与群では投与 1 時間後、ポリエチレングリコ

ール 400 投与群では投与 6 時間後であり、クレモホア EL 水溶液のほうが吸収は速やかであった。 C_{max} は、クレモホア EL 水溶液投与群のほうがポリエチレングリコール 400 投与群に比べて 5 倍高かった。

投与 4 時間後の胃内におけるシフルトリン検出量は、クレモホア EL 水溶液投与群では少量であったが、ポリエチレングリコール 400 投与群では多量であった。

両投与群において、血中のシフルトリンにおける *cis* : *trans* 比は *cis* 体の割合が高いほうに変化しており、*trans* 体のほうが *cis* 体よりも速やかに代謝されることが示唆された。(参照 21、26)

(7) ヒトにおける安全性及び忍容性試験 (吸入)

成人男性 (各試験 5 名) に、シフルトリン製剤を用いて、第一試験では 2 又は 0.09 $\mu\text{g ai/L}$ 、第二試験では 0.75 $\mu\text{g ai/L}$ の用量でそれぞれ一時間吸入ばく露して、安全性及び忍容性試験が実施された。

第一試験において、5 名中 2 名に忍容性が認められ、鼻部、上気道、咽喉及び目の粘膜に対する軽度～中度の刺激性並びに鼻粘膜に対する軽度の充血が認められた。

第二試験において、全ての被験者に忍容性が認められ、鼻部及び咽喉の粘膜に対する中度の刺激性並びに鼻粘膜に対する軽度の充血が認められた。

いずれの投与群においても、バイタルサイン、心電図、血液検査及び尿検査に検体投与による影響は認められなかった。(参照 21)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬及び動物用医薬品「シフルトリン」の食品健康影響評価を実施した。また、シフルトリンを構成する光学異性体 8 種の存在比が異なる beta-シフルトリンについても併せて評価を行った。

^{14}C で標識したシフルトリンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、[flu- ^{14}C]シフルトリンの投与後 48 時間における吸収率は少なくとも 88.2%と算出された。[flu- ^{14}C]シフルトリンでは、投与後 48 時間において 80%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、主に尿中に排泄された。残留放射能は主に肝臓、腎臓、副腎及び腎脂肪で高かった。尿中の主要成分は代謝物[VIII]の抱合体であり、未変化のシフルトリンは認められなかった。糞中の主要成分は未変化のシフルトリン及び代謝物[VIII]であった。

^{14}C で標識した beta-シフルトリンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、[cyc- ^{14}C]beta-シフルトリンの投与後 168 時間における吸収率は、少なくとも、低用量で 76.9%、高用量で 66.4%と算出され、[flu- ^{14}C]beta-シフルトリンの投与後 48 時間における吸収率は、少なくとも高用量で 60.2%と算出された。投与放射能は投与後 48 時間で 90%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、主に尿中に排泄された。残留放射能濃度は主に脂肪中で高かった。尿中では未変化の beta-シフルトリンはほとんど認められず、主要成分は代謝物[VIII]の硫酸抱合体並びに代謝物[XIII]及びそのグルクロン酸抱合体であった。糞中では未変化の beta-シフルトリンのほか、代謝物[IV]、[VI]、[VIII]及び[XIII]が認められた。

^{14}C で標識したシフルトリンの畜産動物（牛及び鶏）を用いた経口投与による動物体内運命試験の結果、可食部において、未変化のシフルトリンのほか、10%TRR を超える代謝物として、牛では[IV]及び[V]、鶏では[VI]及び[VIII]（いずれも抱合体を含む。）がそれぞれ認められた。

^{14}C で標識したシフルトリンを用いた植物体内運命試験の結果、主な成分は未変化のシフルトリンであり、10%TRR を超える代謝物として、だいで[V]及び[VI]（いずれも抱合体を含む。）並びに[IV]、わたで[V]が、それぞれ認められた。一方、 ^{14}C で標識した beta-シフルトリンを用いた植物体内運命試験の結果、主な成分は未変化の beta-シフルトリンであり、10%TRR を超える代謝物として、てんさいで[XIII]（抱合体を含む。）が認められた。

シフルトリンを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、可食部におけるシフルトリンの最大残留値は、茶（荒茶）の 9.86 mg/kg であった。

シフルトリン並びに代謝物[III]、[IV]、[V]及び[VI]を分析対象化合物とした経口投与による畜産物残留試験の結果、牛におけるシフルトリン並びに代謝物[IV]、[V]及び[VI]の合計値の最大残留値は、9.94 $\mu\text{g/g}$ （脂肪）及び 0.05 $\mu\text{g/g}$ （腎臓）であり、代謝物[III]はいずれも定量限界未満であった。豚におけるシフルトリンの最大残留値は、脂肪の 1.30 $\mu\text{g/g}$ であった。鶏におけるシフルトリン並びに代謝物[IV]、[V]及び[VI]の合計値の最大残留値は、0.32 $\mu\text{g/g}$ （脂肪）及び 0.02 $\mu\text{g/g}$ （肝臓）であり、代謝物[III]はいずれも定量限界未満であった。シフルトリンを分析対象化合物とした経皮投与による畜産物残留試験の結果、組織における最大残留値は、0.24

μg/g (1、2、3、15、27 日目に 0.9 mg/kg 体重を投与した牛の最終投与 2 日後の脂肪) であった。

各種毒性試験結果から、シフルトリンの投与による影響は、主に神経系（流涎、歩行異常等）及び体重（増加抑制）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。beta-シフルトリンの投与による影響は、主に神経系（流涎、歩行異常等）及び体重（増加抑制）に認められた。発達神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

beta-シフルトリンにおいて、ラット及びマウスを用いた発がん性試験、ラットを用いた繁殖試験並びにウサギを用いた発生毒性試験に関する情報が不足しているが、シフルトリン及び beta-シフルトリンの各試験の比較から、生体内での動態については、試験に用いられた溶媒が異なることから単純な比較は困難であるものの、排泄、分布及び代謝パターンは同様であると考えられたこと、毒性についてはプロファイルの同等性が示唆されたことから、beta-シフルトリンの発がん性、繁殖能に対する影響及び催奇形性はシフルトリンと同様に認められないと考えられた。

植物体内運命試験及び畜産動物を用いた体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として、植物では[V]、[VI]及び[XIII]（いずれも抱合体を含む。）並びに[IV]が、畜産動物では[VI]及び[VIII]（いずれも抱合体を含む。）並びに[IV]及び[V]が、それぞれ認められた。代謝物[IV]、[VI]、[VIII]及び[XIII]はラットでも認められた。代謝物[V]はラットで認められなかったが、急性経口毒性試験の結果、シフルトリンと比較して毒性が弱く、復帰突然変異試験の結果は陰性であったことから、農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質をシフルトリン（親化合物のみ：beta-シフルトリンを含む。）と設定した。

各試験における無毒性量等は、シフルトリンは表 75 に、beta-シフルトリンは表 76 に、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等は、シフルトリンは表 77 に、beta-シフルトリンは表 78 に、それぞれ示されている。

シフルトリン及び beta-シフルトリンの毒性試験において、投与溶媒としてクレモホア EL 水溶液を用いた場合には、血中濃度が著しく高い条件となったことで、毒性症状が強く表れていると考えられたことから、残留農薬及び動物用医薬品の食品健康影響評価に用いるのは適切ではないと判断し、許容一日摂取量（ADI）及び急性参照用量（ARfD）の設定には用いなかった。

シフルトリン及び beta-シフルトリンの各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、beta-シフルトリンのラットを用いた 90 日間亜急性神経毒性試験の雄における無毒性量である 2.02 mg/kg 体重/日であったが、本試験の最小毒性量で認められた痂皮は一過性的変化であり、同用量の雌で認められた体重増加抑制及び摂餌量減少の程度は軽度であったこと並びに当該試験における最小毒性量は 7.99 mg/kg 体重/日であったことから、食品安全委員会農薬第四専門調査会及び動物用医薬品専門調査会は、より長期間の投与で実施されたシフルトリンのラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験②における無毒性量である 2.6 mg/kg 体重/日をラットにおける無毒性量とすることが妥当であると判断した。

一方、イヌにおいて、各試験における無毒性量のうち最小値は、beta-シフルトリンを用いた 90 日間亜急性毒性試験における無毒性量である 2.38 mg/kg 体重/日であった。

以上のことから、シフルトリン及び beta-シフルトリンの各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、beta-シフルトリンのイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験における無毒性量である 2.38 mg/kg 体重/日であり、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.023 mg/kg 体重/日をシフルトリン及び beta-シフルトリンの ADI と設定した。

また、シフルトリン及び beta-シフルトリンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響を評価する上では、神経症状を指標とすることが両剤の毒性プロファイルから適切であると判断した。本剤の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、beta-シフルトリンのラットを用いた急性毒性試験の 1 mg/kg 体重であった。beta-シフルトリンのラットを用いた急性毒性試験の最小毒性量は 10 mg/kg 体重であったが、他の急性毒性試験では、無毒性量 10 mg/kg 体重が得られているものもあること、beta-シフルトリンのラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験において無毒性量 9.5 mg/kg 体重/日が得られていることから、ラットにおける無毒性量は 10 mg/kg 体重近傍と考えられた。一方、イヌにおける無毒性量のうち最小値は beta-シフルトリンのイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験において投与 1 週から認められた運動失調の無毒性量である 2.38 mg/kg 体重/日が得られており、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.023 mg/kg 体重をシフルトリン及び beta-シフルトリンの ARfD と設定することが適切と判断した。

以上から、食品安全委員会農薬第四専門調査会は、beta-シフルトリンのイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験における無毒性量である 2.38 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.023 mg/kg 体重をシフルトリン及び beta-シフルトリンの ARfD と設定した。

ADI	0.023 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	亜急性毒性試験 (beta-シフルトリン)
(動物種)	イヌ
(期間)	90 日間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	2.38 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	0.023 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	亜急性毒性試験 (beta-シフルトリン)
(動物種)	イヌ

(期間)	90 日間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	2.38 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

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

<参考>

<JMPR (2006 年) (シフルトリン、beta-シフルトリン) >

グループ ADI	0.04 mg/kg 体重/日 ^a
グループ ARfD	0.04 mg/kg 体重
(ADI 及び ARfD 設定根拠資料)	亜急性毒性試験 (beta-シフルトリン)
(動物種)	ラット
(期間)	4 週間
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	1 mg/kg 体重
(安全係数)	25 ^b

^a: ADI の値はシフルトリンのラットを用いた 2 年間慢性毒性試験の無毒性量 6.19 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.06 mg/kg 体重/日と判断されたが、ARfD の値が ADI を下回ったことから、最終的に ADI は ARfD に合わせ 0.04 mg/kg 体重/日と判断された。

^b: 毒性発現は C_{max} に依存し、可逆的であることから 25 と判断された。

<米国 (2017 年) (シフルトリン、beta-シフルトリン) >

cRfD 設定の必要なし ^a

aRfD	1) 6 歳以上 :
シフルトリン	0.0117 mg/kg 体重
(beta-シフルトリンを含む)	2) 6 歳未満 :
(aRfD 設定根拠資料)	0.0039 mg/kg 体重 ^b
(動物種)	急性神経毒性試験④ (beta-シフルトリン)
(期間)	ラット
(投与方法)	単回
(無毒性量)	強制経口
(不確実係数)	BMDL = 1.17 mg/kg 体重
	1) 6 歳以上 : 100
	2) 6 歳未満 : 300 ^b

^a: 反復投与による毒性影響の増大がみられないため。

^b: 6 歳未満の小児でのピレスロイドの感受性増加を考慮し、FQPA (食品品質保護法) 特別安全係数 3 が追加された。

<欧州 (2002年) (シフルトリン) >

ADI	0.003 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	一般薬理試験
(動物種)	マウス
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	0.3 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.02 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験① (beta-シフルトリン)
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	2 mg/kg 体重
(安全係数)	100

<欧州 (2018年) (beta-シフルトリン) >

ADI 及び ARfD	0.01 mg/kg 体重/日
(ADI 及び ARfD 設定根拠資料)	亜急性毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	4 週間
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<カナダ (2017年) (シフルトリン、beta-シフルトリン) >

ADI 及び ARfD	0.005 mg/kg 体重/日
(ADI 及び ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験④ (beta-シフルトリン)
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	BMDL ₂₀ = 1.4 mg/kg 体重
(不確実係数)	300 ^a

^a : 若年者における感受性が高い可能性を考慮した追加の不確実係数 3 が付された。

<豪州 (1985年) (シフルトリン) >

ADI	0.02 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)	2.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

< 豪州 (1990 年) (beta-シフルトリン) >

ADI	0.01 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	90日間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

(参照 14、21～27)

表 75 各試験における無毒性量等（シフルトリン）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾					参考 (農薬抄録)
			JMPR	米国	欧州	カナダ	食品安全委員会 農薬第四専門調査会 動物用医薬品専門調 査会	
ラット	4週間 亜急性 毒性試験①	0、100、300、 1,000 ppm 雄：0、8.27、 24.7、78.9 雌：0、8.44、 25.2、77.9	8.3 グルコース減少	15 歩行異常、体重増 加抑制、摂餌量減 少等	/	雄：24.7 雌：25.2 雌雄：歩行異常、 体重増加抑制、顎 下腺絶対重量及 び比重量増加等	雄：24.7 雌：25.2 雌雄：体重増加抑 制、歩行異常、顎 下腺絶対重量及び 比重量増加等	雄：24.7 雌：25.2 雌雄：体重増加抑 制、歩行異常、顎 下腺絶対重量及び 比重量増加等
	4週間 亜急性 毒性試験②	0、100、300、 1,000 ppm 雄：0、9.1、26.0、 75.2 雌：0、10.6、 28.9、76.9	/	/	/	雄：26.0 雌：28.9 雌雄：体重増加抑 制、摂餌量減少等	雄：26.0 雌：28.9 雌雄：体重増加抑 制、摂餌量減少、 不調和歩行等	
	4週間 亜急性 毒性試験③	0、5、20、40(80)	20.0 死亡、運動失調等	/	/	雌雄：20 雌雄：死亡、無気 力、体重増加抑制 等	雌雄：20.0 雌雄：死亡、運動 失調等	/
	90日間 亜急性 毒性試験①	0、30、100、300 ppm 雄：0、2.24、 7.39、22.5 雌：2.70、8.83、 28.0	22.5 毒性所見なし	雄：22.5 雌：28.0 雌雄：毒性所見な し	/	雄：22.5 雌：28 雌雄：毒性所見 なし	雄：22.5 雌：28.0 雌雄：毒性所見な し	雄：22.5 雌：28.0 雌雄：毒性所見な し

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾					参考 (農薬抄録)
			JMPR	米国	欧州	カナダ	食品安全委員会 農薬第四専門調査会 動物用医薬品専門調 査会	
	90日間 亜急性 毒性試験②	0、100、300、 1,000 ppm ----- 雄：0、6.20、 18.5、61.0 雌：0、7.24、 21.2、68.5	6.2 グルコース減少	/	/	/	雄：6.20 雌：21.2 雄：グルコース減 少 雌：体重増加抑 制、摂餌量減少等	雄：6.20 雌：21.2 雄：グルコース減 少 雌：歩行異常、グ ルコース減少
	90日間 亜急性 神経毒 性試験	0、50、200、800 ppm ----- 雄：0、3.07、 12.5、49.1 雌：0、3.89、 15.3、59.6	/	/	/	雄：49.1 雌：59.6 雌雄：毒性所見 なし	雄：49.1 雌：15.3 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制 及び摂餌量減少 (亜急性神経毒性 は認められない)	雄：49.1 雌：59.6 雌雄：毒性所見な し (亜急性神経毒性 は認められない)
	2年間 慢性毒 性/発が ん性併 合試験 ①	0、50、150、450 ppm ----- 雄：0、2.02、 6.19、19.2 雌：0、2.71、 8.15、25.5	6.2 体重増加抑制 (発がん性は認め られない)	6.2 体重増加抑制 (発がん性は認め られない)	/	雄：6.19 雌：8.15 雌雄：体重増加 抑制、膀胱過形成 等 (雌の膀胱乳頭腫 増加)	雄：6.19 雌：8.15 雌雄：体重増加抑 制 (発がん性は認め られない)	雄：6.19 雌：8.15 雌雄：体重増加抑 制 (発がん性は認め 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) ¹⁾					食品安全委員会 農薬第四専門調査会 動物用医薬品専門調 査会	参考 (農薬抄録)
			JMPR	米国	欧州	カナダ			
	2年間慢性毒性/発がん性併合試験②	0、50、225、450 ppm 雄：0、2.6、11.6、22.8 雌：0、3.3、14.4、28.3	11.6 脱毛、体重増加抑制	2.6 雌雄：体重増加抑制 (発がん性は認められない)	2.6 体重増加抑制 (発がん性は認められない)		雄：2.6 雌：3.3 雌雄：体重増加抑制 (発がん性は認められない)	雄：2.6 雌：3.3 雌雄：体重増加抑制 (発がん性は認められない)	
	3世代繁殖試験	0、50、150、450 ppm P雄：0、3.80、11.4、34.7 P雌：0、5.14、14.0、46.9 F ₁ 雄：0、3.95、13.6、37.6 F ₁ 雌：0、5.53、16.0、48.6 F ₂ 雄：0、3.74、11.8、39.6 F ₂ 雌：0、5.40、15.4、50.2	親動物：3.8 児動物：5.1 繁殖能：34.7 親動物：体重増加抑制 児動物：体重増加抑制、生存率減少、哺育率減少	親動物：12 児動物：5.4 親動物：体重増加抑制 児動物：体重増加抑制、哺育期の生存率減少		親動物 雄：— 雌：48.5 児動物：— 繁殖能：12.3/15.1 親動物 雄：体重増加抑制等 雌：毒性所見なし 児動物：体重増加抑制	親動物及び児動物 P雄：3.80 P雌：5.14 F ₁ 雄：3.95 F ₁ 雌：5.53 F ₂ 雄：3.74 F ₂ 雌：5.40 親動物：体重増加抑制 児動物：体重増加抑制、5日生存率減少及び哺育率減少等 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物 P雄：11.4 P雌：14.0 F ₁ 雄：3.95 F ₁ 雌：16.0 F ₂ 雄：11.8 F ₂ 雌：5.40 児動物 P雄：3.80 P雌：5.14 F ₁ 雄：3.95 F ₁ 雌：5.53 F ₂ 雄：3.74 F ₂ 雌：5.40 親動物：体重増加抑制、摂餌量減少 児動物：体重増加抑制、5日生存率減少等 (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) ¹⁾					食品安全委員会 農薬第四専門調査会 動物用医薬品専門調 査会	参考 (農薬抄録)
			JMPR	米国	欧州	カナダ			
	2世代 繁殖試験①	0、50、125、400 ppm ----- P雄：0、3.4、 8.9、28.8 P雌：0、3.9、 9.9、33.2 F ₁ 雄：0、3.3、 9.1、30.1 F ₁ 雌：0、3.8、 10.6、33.7	親動物：9 児動物：7 繁殖能：29 ----- 親動物：体重増加 抑制及び摂餌量減 少 児動物：振戦	親動物：3 児動物：7.8 ----- 親動物：体重増加 抑制、摂餌量減少 児動物：振戦、体 重増加抑制	親動物雄：3.3 児動物雄：3.3 ----- 親動物：体重増加 抑制 児動物：一般状態 変化、体重増加抑 制 (繁殖能に対する 影響は認められな い)	親動物 雄：3 雌：10 ----- 児動物：4 繁殖能：33 ----- 親動物：体重増 加抑制及び摂餌 量減少 児動物：振戦及 び体重増加抑制	親動物 P雄：3.4 P雌：9.9 ----- F ₁ 雄：3.3 F ₁ 雌：10.6 ----- 児動物 P雄：3.4 P雌：3.9 ----- F ₁ 雄：3.3 F ₁ 雌：3.8 ----- 親動物：体重増加 抑制及び摂餌量減 少 児動物：振戦、体 重増加抑制 (繁殖能に対する影 響は認められない)	親動物 P雄：28.8 P雌：9.9 ----- F ₁ 雄：3.3 F ₁ 雌：10.6 ----- 児動物 P雄：3.4 P雌：3.9 ----- F ₁ 雄：3.3 F ₁ 雌：3.8 ----- 親動物：体重増加 抑制及び摂餌量減 少 児動物：振戦、体 重増加抑制 (繁殖能に対する影 響は認められない)	
	2世代 繁殖試験②	0、25、50 ppm ----- P雄：0、1.91、 3.77 P雌：0、2.10、 4.14 F ₁ 雄：0、1.88、 3.79 F ₁ 雌：0、2.16、 4.25	親動物、児動物及 び繁殖能：3.8 ----- 毒性所見なし	親動物及び児動 物：3.8 ----- 毒性所見なし			親動物及び児動物 P雄：3.77 P雌：4.14 ----- F ₁ 雄：3.79 F ₁ 雌：4.25 ----- 親動物及び児動 物：毒性所見なし (繁殖能に対する影 響は認められない)	親動物及び児動物 P雄：3.77 P雌：4.14 ----- F ₁ 雄：3.79 F ₁ 雌：4.25 ----- 親動物及び児動 物：毒性所見なし (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) ¹⁾					参考 (農薬抄録)
			JMPR	米国	欧州	カナダ	食品安全委員会 農薬第四専門調査会 動物用医薬品専門調 査会	
	発生毒性試験 ①	0、3、10、30	母動物：3 胎児：30 母動物：歩行異常 児動物：毒性所見 なし (催奇形性は認め られない)	/	母動物：3 胎児：30 母動物：歩行異常 胎児：毒性所見な し (催奇形性は認め られない)	母動物：3 胎児：30 母動物：歩行異 常 胎児：毒性所見 肢なし (催奇形性は認め られない)	母動物：3 胎児：30 母動物：歩行異常 胎児：毒性所見な し (催奇形性は認め られない)	母動物：3 胎児：30 母動物：歩行異常 胎児：毒性所見な し (催奇形性は認め られない)
	発生毒性試験 ② ^a	0、1、3、10	母動物及び胎児： 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)	母動物及び胎児： 10 毒性所見なし	/	/	母動物及び胎児： 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)	母動物及び胎児： 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)
マウス	4週間 亜急性 毒性試験	0、100、300、 1,000 ppm ----- 雄：0、43.1、 136、407 雌：0、50.4、 165、433	43.1 肝核内クロマチン 増加、顎下腺腺房 細胞肥大	/	/	雄：43.1 雌：50.4 雌雄：体重増加 抑制、顎下腺腺房 細胞肥大等	雄：43.1 雌：50.4 雌雄：顎下腺腺房 細胞肥大等	雄：43.1 雌：50.4 雌雄：顎下腺腺房 細胞肥大等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾					参考 (農薬抄録)
			JMPR	米国	欧州	カナダ	食品安全委員会 農薬第四専門調査会 動物用医薬品専門調 査会	
	23 月間 発がん 性試験	0、50、200、800 ppm ----- 雄：0、11.6、 45.8、194 雌：0、15.3、 63.0、260	45.8 体重増加抑制 (発がん性は認め られない)	発がん性の評価の み (発がん性は認め られない)	/	雄：45.8 雌：63.0 雌雄：体重増加 抑制等	雄：45.8 雌：63.0 雌雄：体重増加抑 制 (発がん性は認め られない)	雄：45.8 雌：63.0 雌雄：体重増加抑 制 (発がん性は認め られない)
	18 月間 発がん 性試験	0、200、750、 1,400/1,600 ppm ----- 雄：0、31.9、 115、233 雌：0、38.4、 141、310	38.4 雄：耳介皮膚病変 雌：体重増加抑制 (発がん性は認め られない)	雄：32 雌：141 雌雄：体重増加抑 制、耳介皮膚病変 等 (発がん性は認め られない)	— 卵巣及び脾重量の 変化等	/	雄：31.9 雌：38.4 雌雄：体重増加抑 制等 (発がん性は認め られない)	雄：31.9 雌：38.4 雌雄：体重増加抑 制等 (発がん性は認め 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) ¹⁾					食品安全委員会 農薬第四専門調査会 動物用医薬品専門調 査会	参考 (農薬抄録)
			JMPR	米国	欧州	カナダ			
ウサギ	発生毒性試験 ① ^a	0、5、15、45	母動物及び胎児： 15 流産、全吸収胚 (催奇形性は認め られない)	/	/	母動物：5 胎児：15 母動物：軟便 胎児：流産、全吸 収胚 (催奇形性は認め られない)	母動物：15 胎児：45 母動物：流産、全 吸収胚 胎児：毒性所見な し (催奇形性は認め られない)	母動物：15 胎児：45 母動物：流産、全 吸収胚 胎児：毒性所見な し (催奇形性は認め られない)	
	発生毒性試験 ②	0、20、60、180	母動物及び胎児： 20 母動物：体重増加 抑制及び摂餌量減 少 胎児：着床後死胚 率増加 (催奇形性は認め られない)	母動物：20 胎児：180 母動物：体重増加 抑制及び摂餌量減 少 胎児：毒性所見な し	母動物及び胎児： 20 母動物：体重増加 抑制及び摂餌量の 減少 胎児：着床後吸収 胚増加	母動物：20 胎児：180 母動物：体重増 加抑制及び摂餌 量減少 胎児：毒性所見 なし (催奇形性は認め られない)	母動物：20 胎児：180 母動物：体重増加 抑制、摂餌量減少、 着床死亡胚率増加 胎児：毒性所見な し (催奇形性は認め られない)	母動物：20 胎児：180 母動物：体重増加 抑制、摂餌量減少、 着床死亡胚率増加 胎児：毒性所見な し (催奇形性は認め られない)	
イヌ	6 か月 間亜急 性毒性 試験	0、65、200、600 ppm ----- 雄：0、2.00、 6.57、19.2 雌：0、2.15、 6.74、20.8	6.5 体重増加抑制、歩 行異常等	5.0 歩行異常、嘔吐等	2 体重増加抑制	/	雄：6.57 雌：6.74 雌雄：運動性低 下、歩行異常等	雄：6.57 雌：6.74 雌雄：運動性低 下、歩行異常等	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾					食品安全委員会 農薬第四専門調査会 動物用医薬品専門調 査会	参考 (農薬抄録)
			JMPR	米国	欧州	カナダ			
	1年間慢性毒性試験 ①	0、40、160、640 ppm ----- 雄：0、1.38、 5.54、23.6 雌：0、1.45、 5.70、23.7	5.1 体重増加抑制、軟便、歩行異常、脾重量増加	4.0 歩行異常、嘔吐等	5 軟便、嘔吐、体重増加抑制等	/	雄：5.54 雌：5.70 雌雄：軟便、嘔吐等	雄：5.54 雌：5.70 雌雄：軟便、嘔吐等	
	1年間慢性毒性試験 ②	0、50、100、360、500 ppm ----- 雄：0、1.36、 2.43、10.6、15.5 雌：0、1.46、 3.61、10.7、18.0	2.4 歩行異常、姿勢異常	2.4 雌雄：歩行異常、姿勢異常等	/	雄：2.4 雌：3.6 雌雄：姿勢異常、歩行異常等	雄：2.43 雌：3.61 雌雄：歩行異常及び姿勢異常	雄：2.43 雌：3.61 雌雄：歩行異常及び姿勢異常	

/：該当なし。

—：無毒性量は設定できなかった。

1)：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

a：溶媒としてクレモホア EL 水溶液が用いられた。

表 76 各試験における無毒性量等 (beta-シフルトリン)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾					食品安全委員会 農薬第四専門調査会 動物用医薬品専門調 査会	参考 (農薬抄録)
			JMPR	米国	欧州	カナダ			
ラット	4週間 亜急性 毒性試験 ^a	0、0.25、1、4、 16	雌雄：1 雌雄：運動性増 加、流涎等	/	1 詳細不明	雌雄：1 雌雄：運動性増 加、流涎等	雌雄：1 雌雄：運動性増 加、流涎等	雌雄：1 雌雄：運動性増 加、流涎等	
	90日間 亜急性 毒性試験	0、30、125、500 ppm 雄：0、2.3、9.5、 38.9 雌：0、2.5、 10.9、42.4	9.5 歩行異常、体重増 加抑制、摂餌量及 び飲水量減少	9.5 雌雄：歩行異常、 体重増加抑制等	/	雄：9.5 雌：10.9 雌雄：歩行異常、 体重増加抑制等	雄：9.5 雌：10.9 雌雄：歩行異常、 体重増加抑制、摂 餌量減少等	雄：9.5 雌：10.9 雌雄：飲水量の減 少、一般状態の悪 化等	
	90日間 亜急性 神経毒 性試験	0、30、125、400 ppm 雄：0、2.02、 7.99、26.8 雌：0、2.34、 9.40、30.8	雌：2.3 雌：体重増加抑 制及び摂餌量減 少	8.0 雌雄：体重増加抑 制及び摂餌量減 少等	/	雄：2.02 雌：2.34 雄：痲皮(耳介) 雌：体重増加抑制 及び摂餌量減少	雄：2.02 雌：2.34 雄：痲皮(耳介) 雌：体重増加抑制 及び摂餌量減少	雄：2.02 雌：2.34 雄：痲皮(耳介) 雌：体重増加抑制 及び摂餌量減少等	
	発生毒 性試験 ^a	0、3、10、40	母動物及び胎 児：9.4 母動物：流涎、体 重増加抑制等 胎児：低体重、骨 化遅延 (催奇形性は認め られない)	母動物及び胎児： 10 母動物：活動性低 下、流涎等 胎児：低体重、骨 格変異増加	母動物：3 胎児：10 母動物：体重増加 抑制等 胎児：低体重、骨 化遅延	母動物及び胎児： 10 母動物：死亡、活 動性低下、体重減 少等 胎児：低体重、骨 化遅延 (催奇形性は認め られない)	母動物及び胎児： 10 母動物：体重減少 /増加抑制等 胎児：低体重、骨 化遅延 (催奇形性は認め られない)	母動物及び胎児： 10 母動物：体重増加 抑制等 胎児：低体重、骨 化遅延 (催奇形性は認め 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) ¹⁾					食品安全委員会 農薬第四専門調査会 動物用医薬品専門調 査会	参考 (農薬抄録)
			JMPR	米国	欧州	カナダ			
イヌ	90日間 亜急性 毒性試 験	0、30、125、200 ppm	母動物及び胎 児：11.0	母動物：18 胎児：11	母動物及び胎児： 11	母動物及び胎児： 11.0	母動物及び胎児： 11.0	母動物及び胎児： 11.0	
		妊娠期間：0、 2.4、11.0、17.8 哺育期間：0、 5.9、25.4、40.9	母動物：体重増 加抑制、摂餌量減 少 胎児：体重増加 抑制、驚愕反応低 下	母動物：毒性所見 なし 胎児：体重増加抑 制、脳重量減少 (雌)	母動物：毒性所見 なし 胎児：体重増加抑 制等	母動物：体重増加 抑制及び摂餌量減 少 胎児：体重増加抑 制等	母動物：体重増加 抑制及び摂餌量減 少 胎児：体重増加抑 制等 (発達神経毒性は 認められない)	母動物：体重増加 抑制及び摂餌量減 少 胎児：体重増加抑 制等	
		0、10、60、360 ppm	1.3	2.4		雄：2.38 雌：2.46	雄：2.38 雌：2.46	雄：2.38 雌：2.46	
		雄：0、0.38、 2.38、13.8 雌：0、0.40、 2.46、15.3	歩行異常等	雌雄：歩行異常、 嘔吐等		雌雄：嘔吐、運動 失調等	雌雄：運動失調、 下痢等	雌雄：運動失調、 下痢等	

1)：試験記載なし。

1)：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

a)：溶媒としてクレモホア EL 水溶液が用いられた。

表 77 シフルトリンの単回経口投与等により生ずる可能性のある
毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性 試験①	雄：36、73、220、280、360、 460、600、780、1,000、1,300 雌：30、60、120、360、460、 600、780、1,000、1,300、 1,700	雄：36 雌：30 雌雄：流涎、挙尾、音・触刺激に対する過敏等
	急性毒性 試験②	雄：10、50、80、90、100、 125、140、160、180、200、 250 雌：10、50、90、100、140、 160、170、180、250	雌雄：10 雌雄：流涎、呼吸困難、うずくまり及び歩 行失調
	急性毒性 試験③ (非絶食)	雄：10、50、100、500、 1,000、1,500、2,500 雌：10、50、100、500、750、 1,000、1,500、2,000、2,500	雌雄：10 雌雄：不穩、流涎、多動等
	急性毒性 試験③	雄：10、50、100、250、300、 350、500、750、1,000、2,500 雌：10、50、100、500、750、 1,000、1,500、2,500	雌雄：10 雌雄：不穩、流涎、多動等
	急性毒性 試験④ ^a	雄：13、15、17.5、20	雄：－ 死亡、振戦、回転、運動障害及び呼吸障害
	急性毒性 試験⑤	雄：200、250、300、350、 500	雄：－ 死亡、振戦、回転、運動障害及び呼吸障害
	急性毒性 試験⑥	125、150、200、350、500、 750、1,000	雄：－ 死亡、振戦、回転、運動障害及び呼吸障害
	急性毒性 試験⑦	100、250、500、1,000	雄：－ 振戦、回転、運動障害及び呼吸障害
	急性神経 毒性試験	雌雄：0、5、25、75	雌雄：25 雌雄：流涎、呼吸数低下、歩行異常、空中 立ち直り反応異常等
	4週間 亜急性毒性 試験①	雄：8.27、24.7、78.9 雌：8.44、25.2、77.9	雌：25.2 雌：流涎
	90日間 亜急性毒性 試験②	雄：6.20、18.5、61.0 雌：7.24、21.2、68.5	雄：18.5 雌：21.2 雌雄：流涎、歩行異常

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
マウス	急性毒性試験①	雄：15、46、60、78、100、130、170、220、280 雌：26、78、100、130、170、220、280	雄：15 雌：26 雌雄：流涎、音・触刺激に対する過敏等
	急性毒性試験②	雄：10、50、100、500、1,000、2,000 雌：50、100、150、500、1,000、2,000、2,500	雄：10 雌：50 雌雄：不穏、多動、運動失調等
	4週間 亜急性毒性 試験	雄：43.1、136、407 雌：50.4、165、433	雄：136 雌：165 雌雄：流涎
ウサギ	急性毒性試験	雄：0、100、250、500、1,000	雄：100 雄：無関心、食欲低下
イヌ	急性毒性試験	雄：0、10、50、100	雄：10 雄：嘔吐、無関心、食欲低下

—：無毒性量は設定できなかった。

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

a：溶媒としてクレモホア EL 水溶液が用いられた。

表 78 beta-シフルトリンの単回経口投与等により生ずる可能性のある
毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性 試験①	雄：0、10、50、100、250、 500、710、1,000、1,400 雌：0、10、50、100、800、 1,000、1,400、1,500、1,600、 2,000	雌雄：10 雌雄：運動性増加、歩行異常、流涎等
	急性毒性 試験① (非絶食)	雄：0、10、100、630、800、 1,000、1,400、2,500 雌：0、10、100、1,000、 1,400、1,800、2,000	雌雄：10 雌雄：運動性増加、歩行異常、流涎等
	急性毒性 試験②	雄：0、1、10、50、100、 250、400、500 雌：0、1、10、100、250、 315、400、500	雌雄：10 雌雄：無気力、歩行異常、流涎等
	急性毒性 試験② (非絶食)	雄：0、1、10、100、200、 250、315、355、400、500 雌：0、1、10、100、250、 355、400、450、500	雌雄：10 雌雄：無気力、歩行異常、流涎等
	急性毒性 試験③	雄：0、1、10、71、100、 160、250 雌：0、1、10、63、80、100、 160	雌雄：1 雌雄：無気力、歩行異常、流涎等
	急性毒性 試験③ (非絶食)	雄：0、1、10、100、160、 180、200 雌：0、1、10、71、100、 160、200、250	雌雄：1 雌雄：無気力、歩行異常、流涎等
	急性神経 毒性試験① ^a	雌雄：0、0.5、2、10	雄：2 雌：0.5 雄：歩行失調、活動性低下、流涎等 雌：自発運動量及び移動量減少
	4週間 亜急性毒性 試験 ^a	雌雄：0、0.25、1、4、16	雌雄：1 雌雄：運動性増加、穴掘り及び毛繕いの増加
	90日間 亜急性毒性 試験	雄：0、2.3、9.5、38.9 雌：0、2.5、10.9、42.4	雄：9.5 雌：10.9 雌雄：歩行異常
	発生毒性 試験 ^a	雌：0、3、10、40	母動物：10 母動物：活動性低下、流涎、運動失調、体 重減少/増加抑制及び摂餌量減少

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
イヌ	90日間 亜急性毒性 試験	雄：0、0.38、2.38、13.8 雌：0、0.40、2.46、15.3	雄：2.38 雌：2.46 雌雄：運動失調、下痢

—：無毒性量は設定できなかった。

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

^a：溶媒としてクレモホア EL 水溶液が用いられた。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	名称 (略称)	化学名
II	FCRamid	α -carbamoyl-4-fluoro-3-phenoxybenzyl-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate
III	FCRacid	α -carboxy-4-fluoro-3-phenoxybenzyl-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate
IV	FPBald AE F112323	4-fluoro-3-phenoxybenzaldehyde
V	FPBalc	4-fluoro-3-phenoxybenzyl alcohol
VI	FPBacid AE F105561	4-fluoro-3-phenoxybenzoic acid
VII	FPBamide	4-fluoro-3-phenoxybenzyl amide
VIII	FPBacid-OH	4-fluoro-3-(4-hydroxyphenoxy)benzoic acid
IX	FPB	1-fluoro-2-phenoxybenzene
X	FPB-gly	4-fluoro-3-phenoxybenzamide acetic acid
XI	—	4-fluoro-3-(4-hydroxyphenoxy)benzamide acetic acid
XIII	DVCA	3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylic acid

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
ALP	アルカリホスファターゼ
APVMA	オーストラリア農薬・動物用医薬品局
BMD	ベンチマークドーズ
BMDL	ベンチマークドーズ信頼下限値
C _{max}	最高濃度
DMSO	ジメチルスルホキシド
EC	欧州委員会
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
Glu	グルコース (血糖)
HE	ヘマトキシリン・エオジン
HC	カナダ保健省
Ig	免疫グロブリン
JMPR	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MMAD	空気動力的中央粒子径
N-DEM	アミノピリン <i>N</i> -脱メチル化酵素
NTE	神経障害標的エステラーゼ
O-DEM	<i>p</i> -ニトロアニソール <i>O</i> -脱メチル化酵素
P450	チトクローム P450
PBI	最終使用から播種までの日数
PHI	最終使用から収穫までの日数
T _{1/2}	消失半減期
T ₄	サイロキシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TOCP	リン酸トリ- <i>o</i> -クレジル
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDS	不定期 DNA 合成

<別紙3：作物残留試験成績（シフルトリン）>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	使用 回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					シフルトリン				
					公的分析機関		私的分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
小麦 (露地) (玄麦) 平成 18 年度	1	35 ^{EC}	3	7	0.04	0.04	0.04	0.04	
				14	0.02	0.02	0.03	0.02	
				21	0.02	0.02	0.02	0.02	
	1	37.5 ^{EC}	3	7	0.02	0.02	0.04	0.04	
				14	0.02	0.02	0.02	0.02	
				21	0.01	0.01	0.02	0.02	
えだまめ (露地) (さやを含む。) 昭和 59 年度	1	75 ^{EC}	3	7 ^a	0.41	0.40	0.52	0.51	
				14	0.33	0.32	0.26	0.26	
	1		3	7 ^a	1.21	1.19	1.25	1.24	
				14	0.92	0.90	0.79	0.76	
	だいず (露地) (乾燥子実) 昭和 59 年度	1	75 ^{EC}	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
1		3		7	0.01	0.01	0.01	0.01	
				14	<0.01	<0.01	0.01	0.01	
あずき (乾燥子実) 平成元年度	1	75 ^{EC}	3	7	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	
				14	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	
	1		3	7	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	
				14	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	
いんげんまめ (露地) (乾燥子実) 平成 9 年度	1	50 ^{EC}	3	3 ^a	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1		3	3 ^a	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
らっかせい (露地) (豆) 平成 17 年度	1	50 ^{EC}	3	3 ^a			<0.01	<0.01	
				7			<0.01	<0.01	
				14			<0.01	<0.01	
	1		3	3 ^a			<0.01	<0.01	
				7			<0.01	<0.01	
				14			<0.01	<0.01	
ばれいしょ (露地) (塊茎) 昭和 63 年度	1	100 ^{EC}	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1		3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	使用 回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					シフルトリン			
					公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
かんしょ (露地) (塊茎) 昭和 60 年度	1	100 ^{EC}	3	14 21	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
	1	100 ^{EC}	3	14 21	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
てんさい (露地) (根部) 昭和 59 年度	1	75 ^{EC}	4	14 21	0.03 0.09	0.03 0.09	0.11 0.04	0.10 0.04
	1	75 ^{EC}	4	14 21	<0.01 0.01	<0.01 0.01	<0.01 0.02	<0.01 0.02
てんさい (露地) (葉部) 昭和 59 年度	1	75 ^{EC}	4	14 21	0.79 0.55	0.78 0.54	0.96 0.45	0.94 0.45
	1	75 ^{EC}	4	14 20	0.66 0.54	0.66 0.54	0.55 0.45	0.54 0.45
てんさい (露地) (葉部) 平成 19 年度	1	25 ^{EC}	4	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
1	25 ^{EC}	4	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			27	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
だいこん (露地) (根部) 昭和 61 年度	1	50 ^{EC}	4	15	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				15	0.01	0.01	0.02	0.02
				21	0.01	0.01	<0.01	<0.01
1	50 ^{EC}	4	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
だいこん (露地) (葉部) 昭和 61 年度	1	50 ^{EC}	4	15	0.03	0.02	0.01	0.01
				21	0.01	0.01	<0.01	<0.01
				15	0.06	0.06	0.01	0.01
				21	0.01	0.01	<0.01	<0.01
1	50 ^{EC}	4	14	0.04	0.04	0.03	0.03	
			21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			14	0.05	0.04	0.06	0.06	
			21	0.01	0.01	<0.01	<0.01	

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	使用 回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					シフルトリン			
					公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
だいこん (露地) (根部) 平成 19 年度	1	50 ^{EC}	4	1 ^a	0.02	0.02	0.02	0.02
				3	0.02	0.02	0.02	0.02
				7	0.02	0.02	0.02	0.02
				15	0.01	0.01	<0.01	<0.01
	1	50 ^{EC}	4	1 ^a	0.04	0.04	0.03	0.03
				3	0.04	0.04	0.03	0.03
				7	0.03	0.03	0.02	0.02
				14	0.02	0.02	<0.01	<0.01
だいこん (露地) (葉部) 平成 19 年度	1	50 ^{EC}	4	1 ^a	0.67	0.64	0.55	0.54
				3	0.53	0.50	0.42	0.41
				7	0.24	0.24	0.17	0.16
				15	0.03	0.03	0.03	0.03
	1	50 ^{EC}	4	1 ^a	1.42	1.40	1.20	1.20
				3	0.67	0.66	0.44	0.44
				7	0.16	0.16	0.24	0.24
				14	0.05	0.04	0.06	0.06
はくさい (露地) (茎葉) 昭和 58 年度	1	100 ^{EC}	4	7	0.12	0.12	0.13	0.12
				14	0.03	0.02	0.03	0.03
				21	0.02	0.02	0.03	0.03
	1	100 ^{EC}	4	7	0.31	0.30	0.34	0.34
				14	0.33	0.32	0.36	0.36
				21	0.36	0.35	0.38	0.38
キャベツ (露地) (葉球) 昭和 58 年度	1	100 ^{EC}	4	7	0.08	0.08	0.01	0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	0.01	0.01	<0.01	<0.01
	1	100 ^{EC}	4	7	0.01	0.01	0.01	0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ごぼう (露地) (根部) 平成元年度	1	50 ^{EC}	4	7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
	1	50 ^{EC}	4	7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
レタス (露地) (茎葉) 昭和 63 年度	1	100 ^{EC}	2	7	0.03	0.02	0.37	0.36
				14	<0.01	<0.01	0.02	0.02
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	100 ^{EC}	2	7	0.30	0.28	0.18	0.18
				14	0.04	0.04	0.04	0.04
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	使用 回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					シフルトリン			
					公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
食用ぎく (花卉) 平成 2 年度	1	38.3~ 50 ^{EW}	2	3 ^a 7 14	3.0 0.57 0.029	2.8 0.56 0.028	/	/
	1	38.3~ 50 ^{EW}	2	3 ^a 6 ^a 13	1.1 0.41 0.038	1.0 0.38 0.034	/	/
たまねぎ (露地) (鱗茎) 平成 19 年度	1	75 ^{EC}	4	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	1	37.5 ^{EC}	4	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
にんじん (露地) (根部) 平成 22 年度	1	50 ^{EC}	3	7 ^a 14 ^a 21	0.04 <0.01 0.03	0.04 <0.01 0.03	0.04 0.02 0.02	0.04 0.02 0.02
	1	43.8 ^{EC}	3	7 ^a 14 ^a 21	0.02 0.02 0.01	0.02 0.02 0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
にんじん (露地) (根部) 平成 24 年度	1	43.3~ 47.3 ^{EC}	3	7 ^a 14 ^a 21	/	/	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
みかん (露地、無袋) (果肉) 昭和 59 年度	1	250 ^{EC}	5	14 21 28	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.01 0.02 0.01	0.01 0.02 0.01
	1	250 ^{EC}	5	14 21 28	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
みかん (露地、無袋) (果皮) 昭和 59 年度	1	250 ^{EC}	5	14 21 28	2.34 2.13 2.05	2.32 2.06 2.01	2.31 1.94 2.16	2.18 1.91 2.11
	1	250 ^{EC}	5	14 21 28	1.91 1.63 1.49	1.86 1.62 1.47	1.74 1.65 1.63	1.72 1.61 1.56
夏みかん (無袋) (果肉) 平成 6 年度	1	100 ^{EW}	5	14 21	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
	1	100 ^{EW}	5	14 21	0.02 <0.01	0.02 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	使用 回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					シフルトリン			
					公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
夏みかん (無袋) (果皮) 平成 6 年度	1	100 ^{EW}	5	14 21	0.92 1.30	0.88 1.26	1.00 0.82	0.96 0.79
	1	100 ^{EW}	5	14 21	1.33 0.84	1.29 0.81	1.03 0.89	1.01 0.86
夏みかん (無袋) (果実*) 平成 6 年度	1	100 ^{EW}	5	14 21	/	0.31 0.43	/	0.36 0.29
	1	100 ^{EW}	5	14 21	/	0.40 0.24	/	0.32 0.25
すだち (露地) (果実全体) 平成 19 年度	1	125 ^{EW}	5	14 21 28	/	/	0.49 0.39 0.21	0.48 0.39 0.20
かぼす (露地) (果実全体) 平成 19 年度	1	150 ^{EW}	5	14 21 28	/	/	0.38 0.33 0.23	0.37 0.32 0.22
りんご (露地、無袋) (果実) 昭和 58 年度	1	250～ 300 ^{EC}	4	7 14 21	0.29 0.34 0.37	0.28 0.34 0.36	0.26 0.33 0.23	0.26 0.32 0.22
	1	250～ 300 ^{EC}	4	7 14 21	0.13 0.13 0.12	0.13 0.12 0.12	0.18 0.14 0.10	0.18 0.13 0.10
	1	117 ^{EW}	4	7 14 21 25	/	/	0.26 0.25 0.22 0.20	0.25 0.24 0.21 0.18
りんご (露地、無袋) (果実：花おち、しん 及び果梗の基部を除 去したもの) 平成 27 年度	1	111 ^{EW}	4	7 14 21 28	/	/	0.47 0.34 0.26 0.31	0.46 0.33 0.25 0.30
	1	117 ^{EW}	4	7 14 21 25	/	/	0.15 0.15 0.14 0.11	0.15 0.14 0.14 0.11
りんご (露地、無袋) (花おち、しん及び果 梗の基部) 平成 27 年度	1	111 ^{EW}	4	7 14 21 28	/	/	0.26 0.18 0.11 0.17	0.24 0.18 0.10 0.17
	1	111 ^{EW}	4	7 14 21 28	/	/	0.26 0.18 0.11 0.17	0.24 0.18 0.10 0.17

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	使用 回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					シフルトリン			
					公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (露地、無袋) (果実：果梗を除去 したもの) 平成 27 年度	1	117 ^{EW}	4	7 14 21 25	/	/	/	0.24 0.22 0.20 0.16
	1	111 ^{EW}	4	7 14 21 28	/	/	/	0.41 0.30 0.22 0.27
りんご (露地、無袋) (果実：花おち、しん 及び果梗の基部を除 去したもの) 平成 28 年度	1	113 ^{EW}	4	7 14 21 28	/	/	0.29 0.26 0.24 0.20	0.27 0.24 0.24 0.18
	1	111 ^{EW}	4	7 14 21 28	/	/	0.26 0.25 0.22 0.19	0.26 0.24 0.20 0.18
りんご (露地、無袋) (花おち、しん及び果 梗の基部) 平成 28 年度	1	113 ^{EW}	4	7 14 21 28	/	/	0.18 0.20 0.22 0.21	0.17 0.18 0.22 0.20
	1	111 ^{EW}	4	7 14 21 28	/	/	0.35 0.53 0.46 0.48	0.34 0.53 0.44 0.47
りんご (露地、無袋) (果実：果梗の除去 したもの) 平成 28 年度	1	113 ^{EW}	4	7 14 21 28	/	/	/	0.26 0.23 0.24 0.18
	1	111 ^{EW}	4	7 14 21 28	/	/	/	0.27 0.27 0.23 0.21
なし (露地、無袋) (果実) 昭和 63 年度	1	200 ^{EW}	2	7	0.40	0.40	0.39	0.38
				14	0.20	0.20	0.31	0.31
				21	0.28	0.28	0.36	0.34
	1	200 ^{EW}	2	7	0.13	0.12	0.17	0.16
			14	0.14	0.13	0.15	0.14	
			21	0.08	0.08	0.11	0.10	

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	使用 回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					シフルトリン			
					公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
なし (露地、無袋) (果実：花おち、しん 及び果梗の基部を除 去したもの) 平成 28 年度	1	120 ^{EW}	2	7	/	/	0.12	0.12
				14			0.14	0.14
				21			0.13	0.13
				28			0.10	0.10
	1	120 ^{EW}	2	7	/	/	0.10	0.10
				14			0.10	0.10
				21			0.09	0.08
				28			0.07	0.07
	1	125 ^{EW}	2	7	/	/	0.28	0.26
				14			0.25	0.24
				20			0.21	0.21
				26			0.18	0.18
1	114 ^{EW}	2	7	/	/	0.26	0.26	
			14			0.17	0.16	
			21			0.19	0.18	
			28			0.23	0.23	
なし (露地、無袋) (花おち、しん及び果 梗の基部) 平成 28 年度	1	120 ^{EW}	2	7	/	/	0.05	0.05
				14			0.06	0.06
				21			0.06	0.06
				28			0.07	0.06
	1	120 ^{EW}	2	7	/	/	0.05	0.05
				14			0.08	0.08
				21			0.09	0.08
				28			<0.05	<0.05
	1	125 ^{EW}	2	7	/	/	0.27	0.26
				14			0.11	0.10
				20			0.18	0.18
				26			0.21	0.21
1	114 ^{EW}	2	7	/	/	0.12	0.12	
			14			0.07	0.07	
			21			0.07	0.07	
			28			0.14	0.14	

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	使用 回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					シフルトリン			
					公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
なし (露地、無袋) (果実：果梗を除去 したもの) 平成 28 年度	1	120 ^{EW}	2	7 14 21 28	/	/	/	0.11 0.13 0.12 0.09
	1	120 ^{EW}	2	7 14 21 28	/	/	/	0.09 0.10 0.08 0.07
なし (露地、無袋) (果実：果梗を除去 したもの) 平成 28 年度	1	125 ^{EW}	2	7 14 21 28	/	/	/	0.26 0.22 0.21 0.18
	1	114 ^{EW}	2	7 14 21 28	/	/	/	0.24 0.15 0.16 0.22
もも (露地、無袋) (果実) 昭和 62 年度	1	200 ^{EW}	3	7 14	0.02 0.02	0.02 0.02	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
	1	200 ^{EW}	3	7 14	0.02 0.01	0.02 0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
もも (露地、無袋) (果皮) 昭和 62 年度	1	200 ^{EW}	3	7 14	2.72 1.56	2.63 1.50	3.12 2.53	3.06 2.52
	1	200 ^{EW}	3	7 14	2.08 2.20	2.08 2.16	1.41 1.64	1.36 1.64
うめ (露地、無袋) (果実) 平成 2 年度	1	50 ^{EW}	2	14 21	0.08 0.07	0.08 0.06	0.15 0.07	0.14 0.07
	1	50 ^{EW}	2	11 21	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
すもも (露地、無袋) (果実) 平成 25 年度	1	50、 58.3 ^{EW}	2	14 21 25	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	/	/
	1	50、 58.3 ^{EW}	2	14 21 28	0.09 0.04 0.03	0.08 0.04 0.03	/	/

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	使用 回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					シフルトリン				
					公的分析機関		私的分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
おうとう (露地、無袋) (果実) 平成3年度	1	50 ^{EW}	2	3 ^a	0.42	0.42	0.66	0.66	
				7	0.16	0.16	0.25	0.24	
				14	0.26	0.25	0.28	0.28	
	1	50 ^{EW}	2	3 ^a	0.26	0.26	0.41	0.40	
				7	0.15	0.14	0.18	0.18	
				14	0.14	0.13	0.17	0.16	
ぶどう (小粒及び大粒種) (施設、無袋) (果実) 昭和62年度	1	50 ^{EW}	3	14	0.46	0.46	0.56	0.55	
				21	0.45	0.43	0.44	0.44	
				24	0.40	0.38	0.40	0.38	
	1	75 ^{EW}	3	14	0.38	0.37	0.48	0.47	
				21	0.38	0.36	0.33	0.32	
				24	0.31	0.30	0.44	0.43	
ぶどう (大粒種) (施設、無袋) (果実) 平成元年度	1	100 ^{EW}	2	7	0.23	0.22	0.27	0.26	
				14	0.16	0.15	0.27	0.26	
	1	75 ^{EW}	2	7	0.45	0.44	0.28	0.27	
				14	0.44	0.43	0.38	0.37	
	ぶどう (大粒種) (施設、無袋) (果実) 平成27年度	1	100 ^{EW}	2	7	/	/	0.52	0.51
					14	/	/	0.56	0.54
21					/	/	0.51	0.48	
24					/	/	0.49	0.48	
1		87.3 ^{EW}	2	7	/	/	<0.05	<0.05	
				14	/	/	0.08	0.08	
1	87.3 ^{EW}	2	21	/	/	<0.05	<0.05		
			25	/	/	<0.05	<0.05		
ぶどう (大粒種) (施設、無袋) (果実) 平成28年度	1	103 ^{EW}	2	7	/	/	0.20	0.20	
				14	/	/	0.18	0.17	
				21	/	/	0.16	0.16	
かき (露地、無袋) (果実) 昭和62年度	1	150 ^{EW}	3	6 ^a	0.53	0.50	0.44	0.42	
				13 ^a	0.51	0.49	0.41	0.40	
				20	0.48	0.48	0.42	0.42	
	1	150 ^{EW}	3	7 ^a	0.30	0.29	0.30	0.30	
				14	0.27	0.27	0.19	0.18	
				21	0.22	0.22	0.13	0.12	

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	使用 回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					シフルトリン			
					公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
茶 (露地) (荒茶) 昭和 58 年度	1	100 ^{EC}	1	6 ^a	11.5	11.4	3.57	3.54
				14	4.10	4.05	2.11	2.02
				21	1.06	1.06	0.92	0.82
	1	100 ^{EC}	1	7	1.76	1.74	1.75	1.72
				14	2.00	2.00	1.63	1.62
				21	0.20	0.20	0.19	0.19
茶 (露地) (浸出液) 昭和 58 年度	1	100 ^{EC}	1	6 ^a	0.12	0.12	0.06	0.06
				14	<0.04	<0.04	0.03	0.03
				21	<0.04	<0.04	0.03	0.02
	1	100 ^{EC}	1	7	<0.04	<0.04	<0.02	<0.02
				14	<0.04	<0.04	<0.02	<0.02
				21	<0.04	<0.04	<0.02	<0.02
茶 (露地) (荒茶) 昭和 63 年度	1	100 ^{EC}	1	7	/	/	9.86	9.40
				14	/	/	2.87	2.86
				20	/	/	0.23	0.22
	1	100 ^{EC}	1	7	/	/	5.69	5.50
				14	/	/	2.19	2.09
				21	/	/	0.14	0.14
茶 (露地) (浸出液) 昭和 63 年度	1	100 ^{EC}	1	7	/	/	0.05	0.04
				14	/	/	0.02	0.02
				20	/	/	<0.01	<0.01
	1	100 ^{EC}	1	7	/	/	0.03	0.03
				14	/	/	0.02	0.02
				21	/	/	<0.01	<0.01

/ : 該当なし、EC 及び EW : 乳剤

* : 果肉、果皮の平均残留値からの算出値。

- ・ 農薬の使用時期 (PHI) が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、PHI に^aを付した。
- ・ 全てのデータが定量限界未満の場合は、定量限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙4：畜産物残留試験成績（シフルトリン）>

① 牛（搾乳牛）（経口投与）

乳汁、臓器及び組織中における残留値（ $\mu\text{g/g}$ ）

試料	試料採取日	投与量					
		15 mg/kg 飼料		50 mg/kg 飼料		150 mg/kg 飼料	
		最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値
乳汁	7	0.08	0.07	0.26	0.22	0.68	0.56
	14	0.10	0.08	0.27	0.24	0.89	0.62
	21	0.07	0.05	0.22	0.19	0.96	0.70
	28	0.06	0.06	0.16	0.12	0.49	0.45
肝臓	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.03	0.02*
腎臓		0.01	0.01*	0.07	0.03*	0.07	0.05
筋肉		0.01	0.01*	0.07	0.04	0.11	0.07
脂肪		1.36	1.16	3.30	2.69	9.94	6.81

・一部に定量限界（0.01 $\mu\text{g/g}$ ）未満を含むデータの平均を計算する場合は、定量限界を検出したものとして計算し、*印を付した。

② 牛（搾乳牛）（経口投与）

乳汁、臓器及び組織中における残留値（ $\mu\text{g/g}$ ）

投与量	試料	試料採取日	残留値（ $\mu\text{g/g}$ ）					
			シフルトリン		[III]		[IV]+[V]+[VI] ^a	
			最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値
5 mg/kg 飼料	乳汁	7	NA		NA		NA	
		14	NA					
		21	NA					
		28	0.02	0.02				
	肝臓 腎臓 筋肉 脂肪	28	NA		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			NA		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			<0.01	<0.01	NA		NA	
			0.30	0.25	NA		NA	
15 mg/kg 飼料	乳汁	7	NA		NA		NA	
		14	NA					
		21	NA					
		28	0.08	0.05				
	肝臓 腎臓 筋肉 脂肪	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01*
			0.02	0.01*	NA		NA	
			0.73	0.70	NA		NA	
50 mg/kg 飼料	乳汁	7	0.19	0.14	NA		NA	
		14	0.26	0.22				
		21	0.21	0.18				
		28	0.17	0.14				
	肝臓 腎臓 筋肉 脂肪	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.03	0.02
			0.02	0.01*	<0.01	<0.01	0.05	0.03*
			0.03	0.03	NA		NA	
			3.00	2.64	NA		NA	

NA：分析せず /：該当なし

・一部に定量限界（0.01 $\mu\text{g/g}$ ）未満を含むデータの平均を計算する場合は、定量限界を検出したものとして計算し、*印を付した。

a：代謝物[IV]及び[V]を[VI]に変換して一括分析した。

③ 牛（ヘレフォード種）（経皮投与）

臓器及び組織中における残留値（ $\mu\text{g/g}$ ）

試料	試料採取日	投与量	
		400 mg/動物 (0.9~1.1 mg/kg bw 相当)	800 mg/動物 (1.8~2.3 mg/kg bw 相当)
		残留濃度	
肝臓	1日後	<0.010	<0.010
	3日後	<0.010	<0.010
	7日後	<0.010	<0.010
	10日後	<0.010	<0.010
	14日後	<0.010	<0.010
	42日後	<0.010	<0.010
腎臓	1日後	<0.010	<0.010
	3日後	<0.010	<0.010
	7日後	<0.010	<0.010
	10日後	<0.010	<0.010
	14日後	<0.010	<0.010
	42日後	<0.010	<0.010
筋肉	1日後	<0.010	<0.010
	3日後	<0.010	<0.010
	7日後	<0.010	<0.010
	10日後	<0.010	<0.010
	14日後	<0.010	<0.010
	42日後	<0.010	<0.010
脂肪	1日後	—	—
	3日後	—	—
	7日後	—	—
	10日後	—	—
	14日後	—	0.090 (0.070~0.10)
	42日後	—	—

・—：記載なし

④ 牛（ヘレフォード種、雌 17 頭、去勢雄 4 頭）（経皮投与）

臓器及び組織中における残留値（ $\mu\text{g/g}$ ）

試料	試料採取日	投与量
		200 mg/頭 (0.5~0.93 mg/kg bw 相当)
		残留濃度
脂肪	1日後	—
	3日後	—
	7日後	約 0.050
	10日後	約 0.050
	14日後	約 0.050
	21日後	—
	28日後	—

・—：記載なし

・7、10、14日後の脂肪の残留濃度は最大値

⑤ 牛（種不明、雌雄不明、12頭）（経皮投与）

臓器及び組織中における残留値（ $\mu\text{g/g}$ ）

試料	試料採取日	投与量
		0.33 mg/kg bw
		残留濃度
肝臓	1日後	未検出
	3日後	未検出
	7日後	未検出
	10日後	未検出
	14日後	未検出
	21日後	未検出
	28日後	未検出
腎臓	1日後	未検出
	3日後	未検出
	7日後	未検出
	10日後	未検出
	14日後	未検出
	21日後	未検出
	28日後	未検出
筋肉	1日後	未検出
	3日後	未検出
	7日後	未検出
	10日後	未検出
	14日後	未検出
	21日後	未検出
	28日後	未検出
脂肪	1日後	0.014, 0.015
	3日後	—
	7日後	—
	10日後	—
	14日後	0.032, 0.036
	21日後	—
	28日後	0.014, 0.018

・—：記載なし

⑥ 牛（ホルスタイン種）（経皮投与）

臓器及び組織中における残留値（ $\mu\text{g/g}$ ）

試料	試料採取日	投与量	
		1日目	0.63 mg/kg bw
		14日目	0.9 mg/kg bw
		残留濃度	
肝臓	2日後	0.006~0.009	
腎臓		0.011~0.013	
筋肉		未検出	
脂肪		0.072~0.110	

⑦ 牛（ホルスタイン種）（経皮投与）

臓器及び組織中における残留値（ $\mu\text{g/g}$ ）

試料	試料採取日	投与量	
		0.9 mg/kg bw (1, 2, 3, 15, 27日目)	
		残留濃度	
肝臓	2日後	0.008, 0.009, 0.022	
腎臓		0.012, 0.017, 0.023	
筋肉		未検出	
脂肪		0.086, 0.170, 0.240	

⑧ 牛（ヘレフォード、アンガス、雑種）（経皮投与）

臓器及び組織中における残留値（ $\mu\text{g/g}$ ）

試料	試料採取日	投与量 0.44 mg/kg bw		
		1回 (0日目)	2回 (0, 21日目)	3回 (0, 21, 42日目)
		残留濃度		
脂肪	2日後	0.021~0.042	0.077~0.102	0.104~0.151

⑨ 牛（ホルスタイン種、12頭）（経皮投与）
臓器及び組織中における残留値（ $\mu\text{g/g}$ ）

試料	試料採取日	投与量	
		0.22~0.25 mg/kg bw	残留濃度
肝臓	1日後	未検出	
	4日後	未検出	
	7日後	未検出	
	10日後	未検出	
	14日後	未検出	
	21日後	未検出	
	28日後	未検出	
腎臓	1日後	未検出	
	4日後	未検出	
	7日後	未検出	
	10日後	未検出	
	14日後	未検出	
	21日後	未検出	
	28日後	未検出	
筋肉	1日後	未検出	
	4日後	未検出	
	7日後	未検出	
	10日後	未検出	
	14日後	未検出	
	21日後	未検出	
	28日後	未検出	
脂肪	1日後	0.014	
	4日後	—	
	7日後	—	
	10日後	—	
	14日後	0.034	
	21日後	—	
	28日後	0.016	

・—：記載なし

⑩ 牛（搾乳牛、ホルスタイン種）（経皮投与）
乳汁中における残留値（ $\mu\text{g/g}$ ）

試料	試料採取日	投与量	
		0.63 mg/kg bw/day (単回)	0.9 mg/kg bw/day (3日間)
		残留濃度	
乳汁	1日後	—	0.023~0.054
	2日後	0.006~0.026	
	3日後		—
	4日後		—
	5日後	—	—
	6日後	—	—
	7日後	0.002~0.005	—

・—：記載なし

⑪ 牛（搾乳牛、ホルスタイン種、6頭）（経皮投与）

乳汁中における残留値（ $\mu\text{g/g}$ ）

試料	試料採取日	投与量	
		200 mg/動物	残留濃度
乳脂肪	9 時間後	0.050~0.210	
	24 時間後	—	
	72 時間後	—	

・ —：記載なし

⑫ 牛（搾乳牛、ホルスタイン、イラワラ・ショートホーン種）（経皮投与）

乳汁中における残留値（ $\mu\text{g/g}$ ）

試料	試料採取日	投与量			
		100 mg/動物	200 mg/動物	400 mg/動物	800 mg/動物
		残留濃度			
乳汁	56 時間後迄	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010

⑬ 豚（経口投与）

臓器及び組織中における残留値（ $\mu\text{g/g}$ ）

試料	投与量							
	0.2 mg/kg 飼料		1.0 mg/kg 飼料		5.0 mg/kg 飼料		20 mg/kg 飼料	
	最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値
肝臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
筋肉	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.01*	0.05	0.04
脂肪	0.02	0.02	0.09	0.08	0.52	0.37	1.30	1.23

・ 投与最終日に試料を採取。

・ 一部に定量限界（0.01 $\mu\text{g/g}$ ）未満を含むデータの平均を計算する場合は、定量限界を検出したものとして計算し、*印を付した。

⑭ 鶏（産卵鶏）（経口投与）

臓器、組織及び卵中における残留値（ $\mu\text{g/g}$ ）

投与量	試料	残留値（ $\mu\text{g/g}$ ）					
		シフルトリン		[III]		[IV]+[V]+[VI] ^a	
		最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値
6 mg/kg 飼料	肝臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.02
	筋肉	<0.01	<0.01	NA		NA	
	脂肪	<0.01	<0.01	NA		NA	
	砂嚢	<0.01	<0.01	NA		NA	
	皮膚	<0.01	<0.01	NA		NA	
	卵	<0.01	<0.01	NA		NA	
20 mg/kg 飼料	肝臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.02
	筋肉	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	脂肪	0.05	0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	砂嚢	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	皮膚	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	卵	<0.01	<0.01	NA		NA	

注) 2 mg/kg 飼料投与群は 6 mg/kg 飼料投与群の全ての試料で定量限界未満であったため、分析は行われなかった。

NA：分析せず

a：代謝物[IV]及び[V]を[VI]に変換して一括分析した。

⑮ 鶏（ブロイラー及び産卵鶏）（経口投与）

臓器、組織及び卵黄中における残留値（ $\mu\text{g/g}$ ）

試料		投与量							
		0.2 mg/kg 飼料		1.0 mg/kg 飼料		5.0 mg/kg 飼料		20 mg/kg 飼料	
		最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値
ブロイ ラー	肝臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	筋肉	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	脂肪	<0.01	<0.01	0.04	0.04	0.11	0.10	0.32	0.26
産卵鶏	卵黄 ^a	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.01*	0.03	0.01

・一部に定量限界（0.01 $\mu\text{g/g}$ ）未満を含むデータの平均を計算する場合は、定量限界を検出したものとして計算し、*印を付した。

a：最終投与前 3 日間の混合試料

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 食品健康影響評価について（平成 24 年 8 月 16 日付け 24 消安第 2283 号）
3. 食品健康影響評価について（平成 24 年 8 月 21 日付け厚生労働省発食安 0821 第 11 号）
4. 農薬抄録シフルトリン（殺虫剤）（平成 23 年 11 月 15 日改訂）：バイエルクロップサイエンス株式会社、2011 年、未公表
5. JMPR①：CYFLUTHRIN, Pesticide residues in food 1992 Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues、Report: 39-40、1992 年
6. JMPR②：CYFLUTHRIN, Pesticide residues in food 1992 Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues、Evaluation: 239-262、1992 年
7. JMPR③：CYFLUTHRIN and BETA-CYFLUTHRIN, Pesticide residues in food 2006 Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues、Report: 88-94、2006 年
8. JMPR④：CYFLUTHRIN and BETA-CYFLUTHRIN, Pesticide residues in food 2007 Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues、Report: 78-91、2007 年
9. JMPR⑤：CYFLUTHRIN and BETA-CYFLUTHRIN, Pesticide residues in food 2007 Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues、Evaluation Residue: 121-252、2007 年
10. JECFA①：CYFLUTHRIN、Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 1997 年
11. JECFA②：CYFLUTHRIN、Evaluation of Certain Veterinary Drug Residues in Food, 48th Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives、46-54、1998 年
12. JECFA③：CYFLUTHRIN、FNP41、9-21
13. JECFA④：Cyfluthrin (WHO Food Additive Series 39) IPCS INCHEM、1997 年
14. EC：Review report for the active substance cyfluthrin、2002 年
15. EMEA①：Committee for Medicinal Products for Veterinary Use European Public MRL Assessment Report、CYFLUTHRIN、2009 年
16. EMEA ②：Committee for Veterinary Medicinal Products, Cyfluthrin, Summary Report (1)、1997 年
17. EMEA ③：Committee for Veterinary Medicinal Products, Cyfluthrin, Summary Report (2)、2000 年
18. 平成 15 年度農林水産省生産振興総合対策事業、平成 15 年度有害物質等の分析法開発および意向調査報告書－農薬の畜産物への移行残留調査－、社団法人日本科学飼料協会、2004 年、未公表
19. 食品健康影響評価について（令和元年 9 月 5 日付け厚生労働省発食 0905 第 5

号)

20. 農薬抄録シフルトリン (殺虫剤) (平成 30 年 7 月 12 日改訂) : バイエルクロップサイエンス株式会社、2018 年、一部公表
21. JMPR⑥ : CYFLUTHRIN and BETA-CYFLUTHRIN, Pesticide residues in food 2006 Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues、Evaluation Toxicity: 103-155、2006 年
22. US EPA : Cyfluthrin and Beta-cyfluthrin: Memorandum - Draft Human Health Risk Assessment for Registration Review、2017 年
23. EFSA : Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance beta-cyfluthrin、EFSA Journal 2018; 16(9):5405、2018 年
24. APVMA : Acceptable Daily Intakes (ADI) for agricultural and veterinary chemicals used in food producing crops or animals; Edition 2、2019 年
25. HC① : Beta-cyfluthrin, Registration Decision, RD2017-01、2017 年
26. HC② : Beta-cyfluthrin, Proposed Registration Decision, PRD2016-21、2016 年
27. HC③ : Cyfluthrin, Proposed Re-evaluation Decision, PRVD2016-17、2016 年