

農薬評価書

シフルメトフェン (第3版)

2012年3月
食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	4
○ 要約	6
I. 評価対象農薬の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 開発の経緯	7
II. 安全性に係る試験の概要	9
1. 動物体内運命試験	9
(1) 吸収	9
(2) 分布	10
(3) 代謝	11
(4) 排泄	12
2. 植物体内運命試験	13
(1) みかん	13
(2) なす	14
(3) りんご	15
3. 土壌中運命試験	16
(1) 好氣的土壌中運命試験	16
(2) 土壌吸着試験	16
4. 水中運命試験	17
(1) 加水分解試験 (滅菌緩衝液)	17
(2) 加水分解試験 (緩衝液)	17
(3) 水中光分解運命試験 (緩衝液及び河川水)	17
5. 土壌残留試験	18
6. 作物等残留試験	19
(1) 作物残留試験	19
(2) 推定摂取量	19
7. 一般薬理試験	19

8. 急性毒性試験	20
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性	20
10. 亜急性毒性試験	21
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	21
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	22
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	22
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	23
(1) 1年間慢性毒性試験(ラット)	23
(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	25
(3) 2年間発がん性試験(ラット)	26
(4) 18か月間発がん性試験(マウス)	27
12. 生殖発生毒性試験	28
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	28
(2) 発生毒性試験(ラット)	30
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	31
13. 遺伝毒性試験	31
14. その他の試験	32
(1) 2週間反復経口投与毒性試験及び2週間回復試験	32
(2) ラットにおける毒性発現機序に関する研究	33
Ⅲ. 食品健康影響評価	35
・別紙1: 代謝物/分解物等略称	38
・別紙2: 検査値等略称	39
・別紙3: 作物残留試験成績	41
・別紙4: 推定摂取量	45
・参照	46

<審議の経緯>

－第1版関係－

- 2005年 10月 3日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：なす、すいか、茶等）
- 2005年 10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（厚生労働省発食安第1021004号）（参照1～49）
- 2005年 10月 24日 関係書類の接受
- 2005年 10月 27日 第117回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2005年 12月 14日 第39回農薬専門調査会
- 2006年 9月 6日 追加資料受理（参照53、54）
- 2007年 1月 15日 第7回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 2007年 2月 7日 第10回農薬専門調査会幹事会
- 2007年 2月 22日 第179回食品安全委員会（報告）
- 2007年 2月 22日から3月23日 国民からの御意見・情報の募集
- 2007年 4月 18日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2007年 4月 19日 第187回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照55）
- 2007年 10月 26日 残留農薬基準告示（参照56）、初回農薬登録

－第2版関係－

- 2009年 4月 20日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：きゅうり、ネクタリン等）
- 2009年 6月 8日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0608002号）
- 2009年 6月 9日 関係書類の接受（参照57～59）
- 2009年 6月 11日 第289回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2010年 1月 21日 第317回食品安全委員会（審議）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照60）
- 2010年 12月 13日 残留農薬基準告示（参照61）

－第3版関係－

- 2011年 8月 25日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：やまのいも、食用ぎく等）
- 2011年 10月 6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1006第16号）
- 2011年 10月 11日 関係書類の接受（参照62～64）
- 2011年 10月 13日 第403回食品安全委員会（要請事項説明）

2012年 3月 29日 第425回食品安全委員会（審議）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

*：2007年2月1日から

**：2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)	(2011年1月7日から)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
村田容常	村田容常

*：2009年7月9日から

*：2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)		
鈴木勝士（座長）	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄（座長代理）	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林 真
江馬 眞	津田修治*	平塚 明
太田敏博	津田洋幸	吉田 緑

*：2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)		
鈴木勝士（座長）	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄（座長代理）	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明

石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍
根岸友恵

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

三枝順三
佐々木有
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

根岸友恵
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007年4月11日から

要 約

アシルアセトニトリル骨格を有する殺虫剤である「シフルメトフェン」(CAS No. 400882-07-7) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回作物残留試験(やまのいも、食用ぎく等)等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(みかん、なす及びりんご)、作物残留、急性毒性(ラット)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(マウス及びラット)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、シフルメトフェン投与による影響は、主に副腎(重量増加を伴う皮質細胞肥大等)に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2世代繁殖試験の9.21 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.092 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

が示唆されている。

我が国では、2007年10月に初めて農薬登録された。今回、農薬取締法に基づく適用拡大申請（やまのいも、食用ぎく等）がなされている。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：シフルメトフェン

英名：cyflumetofen (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

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

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

CAS (No. 400882-07-7)

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

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

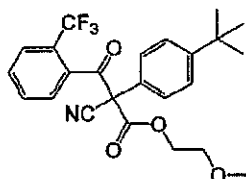
4. 分子式

$C_{24}H_{24}F_3NO_4$

5. 分子量

447.5

6. 構造式



7. 開発の経緯

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

II. 安全性に係る試験の概要

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

1. 動物体内運命試験

(1) 吸収

① 血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に[ter- ^{14}C]シフルメトフェン又は[tri- ^{14}C]シフルメトフェンを 3 mg/kg 体重（以下[1.]において「低用量」という。）又は 250 mg/kg 体重（以下[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

血漿中放射能濃度は、投与 8 時間後付近を境とする二相性の一次反応に従って減衰した。最終消失相の $T_{1/2}$ は、[ter- ^{14}C]シフルメトフェン及び[tri- ^{14}C]シフルメトフェンでそれぞれ 12~17 及び 17~22 時間となり、いずれの標識体も減衰は速やかであり、用量差及び性差は認められなかった。 T_{max} は低用量で 1 時間、高用量で 2~4 時間であった。（参照 2）

表 1 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量	3 mg/kg 体重				250 mg/kg 体重			
	[ter- ^{14}C]シフルメトフェン		[tri- ^{14}C]シフルメトフェン		[ter- ^{14}C]シフルメトフェン		[tri- ^{14}C]シフルメトフェン	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{max} (hr)	1	1	1	1	2	4	2	2
C_{max} (mg/L)	1.39	0.95	1.06	1.01	10.0	15.3	10.8	15.4
$T_{1/2}$ (hr)	13.9	14.1	18.2	21.8	16.7	12.4	21.8	16.9
$\text{AUC}_{0-\infty}$ (hr · mg/L)	10.4	6.56	10.2	9.20	159	251	166	328

② 吸収率

胆汁中排泄試験[1.(4)②]における胆汁及び尿中排泄率並びに体内分布試験[1.(2)]における体組織（消化管とその内容物を除く。）中残留率の合計より、投与後 48 時間における体内吸収率は、低用量で約 68~78%、高用量で約 35~46%と算出された。（参照 2）

(2) 分布

Fischer ラット（一群雌雄各 3~4 匹）に[ter-¹⁴C]シフルメトフェン又は[tri-¹⁴C]シフルメトフェンを低用量又は高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。主要組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

いずれの投与群においても放射能は試験期間を通じて消化管とその内容物中に最も多く分布しており、肝臓、腎臓がそれに続いた。また、標識位置、用量及び性別にかかわらず、肝臓と腎臓からは他の臓器及び組織よりも常に高い濃度の放射能が認められた。それ以外の大部分の臓器及び組織では、血漿中濃度と同レベル又はそれ以下であった。血漿中放射能濃度はいずれの試験群においても T_{max} で最高値を示した後、減衰した。消失半減期は 9~15 時間となり、血中キネティクス試験の値（約 12~22 時間）と一致した。全血、骨髄、腎臓、肝臓及び脂肪組織中放射能濃度の半減期は 9~30 時間で、血漿中の半減期と大差なかった。投与 72 時間後における体内残留放射能は、消化管内容物を含め、低用量で約 0.9~2.5% TAR、高用量で約 0.4~0.8% TAR であり、残留性はないものと考えられた。（参照 2）

表 2 主要組織の残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	標識体	性別	T _{max} 付近 ¹⁾	投与 72 時間後
3 mg/kg 体重	[ter- ¹⁴ C] シフル メトフェン	雄	肝臓(7.59)、腎臓(6.65)、 血漿(2.71)、全血(1.52)、 副腎(0.868)	肝臓(0.259)、腎臓(0.065)、骨髄 (0.017)、副腎(0.016)、脂肪組織 (0.013)、膵臓(0.011)、赤血球 (0.010)、血漿(0.008)、全血 (0.008)、その他(0.007 未満)
		雌	肝臓(8.99)、腎臓(4.75)、 血漿(1.23)、全血(0.723)、 副腎(0.566)	肝臓(0.246)、腎臓(0.049)、脂肪 組織(0.009)、赤血球(0.008)、全 血(0.006)、心筋(0.006)、血漿 (0.005)、その他(0.005 未満)
	[tri- ¹⁴ C] シフル メトフェン	雄	肝臓(8.51)、腎臓(7.12)、 血漿(1.18)、全血(0.896)、 赤血球(0.629)、副腎 (0.529)	肝臓(0.177)、腎臓(0.120)、血漿 (0.018)、全血(0.017)、赤血球 (0.017)、副腎(0.017)、肺(0.012)、 その他(0.01 未満)
		雌	肝臓(8.43)、腎臓(7.98)、 血漿(1.00)、全血(0.908)、 赤血球(0.911)、副腎 (0.540)	肝臓(0.168)、腎臓(0.113)、赤血 球(0.022)、全血(0.017)、血漿 (0.013)、副腎(0.012)、骨髄 (0.011)、肺(0.011)、その他(0.01 未満)
250 mg/kg 体重	[ter- ¹⁴ C] シフル メトフェン	雄	肝臓(94.3)、腎臓(42.4)、 血漿(23.4)、全血(13.0)、 副腎(10.1)	肝臓(6.11)、腎臓(1.45)、脂肪組 織(0.663)、骨髄(0.633)、全血 (0.508)、赤血球(0.481)、膵臓 (0.299)、血漿(0.293)、心筋 (0.252)、その他(0.25 未満)

[tri- ¹⁴ C] シフル メトフェン	雌	肝臓(117)、腎臓(50.6)、血漿(24.0)、全血(13.8)、副腎(12.7)	肝臓(9.46)、骨髄(1.52)、腎臓(1.17)、脂肪組織(0.908)、副腎(0.663)、赤血球(0.602)、全血(0.520)、心筋(0.330)、脾臓(0.293)、血漿(0.283)、その他(0.25未満)
	雄	肝臓(66.3)、腎臓(40.3)、血漿(15.7)、全血(11.3)、副腎(9.07)、赤血球(7.39)	肝臓(3.35)、腎臓(2.20)、副腎(0.915)、赤血球(0.87)、全血(0.733)、血漿(0.534)、その他(0.5未満)
	雌	肝臓(91.1)、腎臓(61.3)、血漿(23.0)、全血(16.8)、副腎(14.2)、赤血球(12.1)	肝臓(6.41)、腎臓(3.46)、赤血球(1.11)、副腎(0.902)、全血(0.832)、骨髄(0.742)、血漿(0.713)、その他(0.7未満)

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

(3) 代謝

尿及び糞中排泄試験[1. (4)①]で得られた尿及び糞並びに胆汁中排泄試験[1. (4)②]で得られた尿、糞及び胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

糞、尿及び胆汁中における代謝物は表3に示されている。

親化合物は、糞中では低用量で2~4% TAR、高用量で54~66% TAR 検出されたが、尿及び胆汁中からは検出されなかった。

主要代謝物として、糞尿中からはA-18、A-20、A-21、B-1、B-1のメルカプツール酸抱合体、B-1のチオ乳酸抱合体及びAB-3が、胆汁中からはAB-1のグルクロン酸抱合体及びAB-3のグルクロン酸抱合体が検出された。主要代謝反応は、2-メトキシエトキシカルボニル基の脱離及び2-トリフルオロメチルベンゾイル基の脱離であり、引き続きメチル基の酸化を通じて水酸化体及びカルボン酸体の生成、さらにそれらの抱合化と考えられた。(参照3)

表3 糞、尿及び胆汁中における代謝物 (%TAR)

投与量	性別	試料	代謝物
3 mg/kg 体重	雄	糞	B-1(17.3)、A-20(3.23)、A-12(1.86)
		尿	A-21(21.1)、[B-1]-TLA(20.2)、A-18(14.7)、B-1(9.71)、[B-1]-MA(6.17)、A-20(3.93)
		胆汁	[AB-3]-GA(6.72/6.78)、[AB-1]-GA(5.90/6.59)、AB-2(3.16/3.23)、[B-1]-SG(2.6)
	雌	糞	B-1(17.0)、A-20(2.72)、A-12(1.41)
		尿	A-18(33.9)、[B-1]-TLA(16.8)、[B-1]-MA(13.5)、AB-3(8.75/8.01)、B-1(8.16)、A-21(6.67)、A-20(0.99)
		胆汁	[AB-3]-GA(5.45/5.04)、[AB-1]-GA(5.18/4.81)、AB-2(2.09/2.25)、[B-1]-SG(0.57)
250	雄	糞	B-1(5.98)、A-12(1.41)、A-20(1.24)

mg/kg 体重		尿	A-18(5.82)、[B-1]-TLA(4.29)、A-21(3.19)、 B-1(2.62)、[B-1]-MA(1.38)、A-20(0.81)
		胆汁	[AB-1]-GA(9.35/11.5)、[AB-3]-GA(4.91/5.45)
	雌	糞	B-1(8.25)、A-12(1.39)、A-20(0.99)
		尿	A-18(10.1)、AB-3(4.51/5.65)、[B-1]-TLA(5.31)、 B-1(4.01)、[B-1]-MA(3.99)、A-21(0.71)、A-20(0.43)
	胆汁	[AB-1]-GA(7.76/6.56)、[AB-3]-GA(3.50/3.64)	

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

- ・代謝物 A-12、A-18、A-20 及び A-21 は[ter-¹⁴C]シフルメトフェンの代謝物、代謝物 B-1 は[tri-¹⁴C]シフルメトフェンの代謝物。
- ・代謝物 AB-1、AB-2 及び AB-3 は、両標識体共通の代謝物であるため、生成量を ([ter-¹⁴C]シフルメトフェン/[tri-¹⁴C]シフルメトフェン) として表した。
- ・[]内は抱合化代謝物のアグリコン部を示した。

(4) 排泄

① 尿及び糞中排泄

Fischer ラット (一群雌雄各 4 匹) に[ter-¹⁴C]シフルメトフェン又は[tri-¹⁴C]シフルメトフェンを低用量又は高用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

主要排泄経路は、標識位置にかかわらず、低用量では尿中、高用量では糞中であつた。投与後 72 時間の尿中排泄量は、低用量で約 59~69%TAR、高用量で約 15~27%TAR、糞中排泄量は、低用量で約 25~33%TAR、高用量で約 68~80%TAR であつた。尿中排泄率は、標識位置及び投与量にかかわらず、雄より雌の方が 6~12%高かつた。(参照 2)

表 4 投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量		3 mg/kg 体重				250 mg/kg 体重			
		雄		雌		雄		雌	
性別		尿 ¹⁾	糞	尿 ¹⁾	糞	尿 ¹⁾	糞	尿 ¹⁾	糞
試料									
標識体	[ter- ¹⁴ C]シフルメトフェン	59.4	32.9	67.1	27.4	16.9	76.9	22.4	74.5
	[tri- ¹⁴ C]シフルメトフェン	61.2	32.6	69.0	25.1	14.9	79.7	26.5	68.3

1) ケージ洗浄液を含む。

② 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット (一群雌雄 3~4 匹) に[ter-¹⁴C]シフルメトフェン又は[tri-¹⁴C]シフルメトフェンを低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

投与後 48 時間の胆汁排泄量は、低用量で約 24~37%TAR、高用量で約 18~32%TAR であり、標識位置及び投与量にかかわらず、雄の胆汁中排泄率は

雌より 8~14%高かった。尿中排泄量は、低用量で約 30~53%TAR、高用量で約 11~24%TAR で、雌の尿中排泄率は雄よりも高かった。(参照 2)

表 5 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率(%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	胆汁	尿 ¹⁾	糞
[ter- ¹⁴ C]シフル メトフェン	3	雄	36.5	30.4	6.2
		雌	23.5	43.0	6.5
	250	雄	29.3	15.6	35.5
		雌	20.9	24.2	35.2
[tri- ¹⁴ C]シフル メトフェン	3	雄	37.2	30.9	17.2
		雌	25.3	52.5	10.1
	250	雄	31.6	11.4	34.5
		雌	18.0	16.5	41.4

1) ケージ洗浄液を含む。

2. 植物体内運命試験

(1) みかん

プラスチックポット(直径約 28 cm)で育成したみかん樹(品種:早生みかん)に[ter-¹⁴C]シフルメトフェン又は[tri-¹⁴C]シフルメトフェンを 600 g ai/ha の用量で茎葉散布し、その後みかん樹を温室にて育成した。散布 1、7 及び 30 日後の収穫期の果実並びに散布 1、7 及び 14 日後の葉を採取して植物体内運命試験が実施された。

みかんの果実及び葉試料中の残留放射能及び代謝物は表 6 に示されている。

茎葉散布されたシフルメトフェンの果実及び葉表面上における代謝分解速度は遅く、減衰はほとんどみられなかった。果実内への浸透は少なく、散布 1 日後で 95.0~95.6%TRR が、30 日後で 87.9~88.8%TRR が表面洗浄液から回収された。散布 30 日後の果実では、果実内に浸透した放射能のほとんどが果皮に残留し(10.9~11.5%TRR)、果肉内部まで浸透した放射能は 0.4~0.6%TRR であった。

葉への浸透も僅かであり、散布 1 日後で 95.1~96.6%TRR、14 日後で 87.1~94.4%TRR が表面洗浄液から回収された。葉組織中の残留放射能は、散布 14 日後で 5.56~12.8%TRR であった。

果実及び葉から回収された放射能の主要成分は親化合物であり、10%TRR を超える代謝物は B-1 のみであった。他に AB-6、AB-7 及び A-12 が検出された。AB-6 及び AB-7 はニトリル基の加水分解に続く転位反応生成物及び光化学的誘導転位生成物と考えられた。A-12 及び B-1 は抽出放射能の主成分であった。散布 30 日後の果実及び 14 日後の葉試料中における親化合物の光学異性体比に変化はなかった。

シフルメトフェンのみかんにおける主要代謝反応は、2-トリフルオロメチ

ルベンゾイル基の分子内転位による AB-7 の生成、ニトリル基の加水分解後の 2-トリフルオロメチルベンゾイル基の分子内転位による AB-6 の生成であり、これらは植物表面での光化学反応や加水分解によるものと考えられた。植物体内に浸透した後、分子の開裂により A-12 及び B-1 が生成した。みかんではこれらの代謝物の抱合化は観察されなかった。(参照 4)

表 6 みかんの果実及び葉試料中の残留放射能及び代謝物

試料	標識体	散布後 日数	総残留 放射能 (mg/kg)	シフルメ トフェン (%TRR)	代謝物 (%TRR)				
					AB-7	AB-6	A-12	B-1	その他
果実	[ter- ¹⁴ C] シフルメ トフェン	1	0.578	89.8	0.7	1.1	1.9	/	5.9
		30	0.571	54.0	7.2	7.5	4.4	/	24.8
	[tri- ¹⁴ C] シフルメ トフェン	1	0.617	88.4	0.5	1.0	/	4.7	4.8
		30	0.574	43.9	8.5	8.6	/	11.2	25.9
葉	[ter- ¹⁴ C] シフルメ トフェン	1	36.1	90.1	0.6	1.1	2.3	/	5.5
		14	30.0	81.1	1.2	3.0	3.6	/	10.5
	[tri- ¹⁴ C] シフルメ トフェン	1	35.1	88.7	0.5	0.9	/	4.8	4.8
		14	43.1	73.3	1.5	4.2	/	9.1	11.4

(2) なす

なす(品種: Japanese Long Purple)の収穫期に[ter-¹⁴C]シフルメトフェン又は[tri-¹⁴C]シフルメトフェンを 600 g ai/ha の用量で茎葉散布し、散布 1、7 及び 14 日後の果実並びに散布 14 日後の葉を採取して植物体内運命試験が実施された。

なすの果実及び葉試料中の残留放射能及び代謝物は表 7 に示されている。

果実の残留放射能の大部分は表面に存在し、散布 1 日後で 86.5~92.0%TRR、14 日後で 56.4~81.3%TRR が表面洗浄液から回収された。散布 14 日後の果実抽出液から 14.6~40.9%TRR が検出され、果実内部への若干の移動がみられた。

葉では、散布 14 日後の表面洗浄液から 68.7~83.4%TRR、抽出液から 14.1~26.6%TRR、残渣から 2.5~4.7%TRR が回収された。

果実における残留放射能の主要成分は親化合物であり、少量代謝物として AB-6、AB-7 及び U4 が認められた。この他に[tri-¹⁴C]シフルメトフェン散布区では、10%TRR を超える代謝物として B-1 及び U1、少量代謝物として U2 が検出された。U1 及び U2 は、表面洗浄液には含まれていなかったことから、植物体内で生成すると考えられ、酸加水分解により B-1 を生成したことから、B-1 の抱合体と推定された。これらは果実中に蓄積される傾向があった。

葉における残留放射能の主要成分も親化合物であった。その他に、果実と

同じ代謝物が検出されたが、10%TRRを超えるものはなかった。(参照5)

表7 なすの果実及び葉試料中の残留放射能及び代謝物

試料	標識体	散布後 日数	総残留 放射能 (mg/kg)	シフルメ トフェン (%TRR)	代謝物 (%TRR)						
					AB-7	AB-6	U4	B-1	U2	U1	その他
果実	[ter- ¹⁴ C] シフルメ トフェン	1	0.323	95.0	—	—	—	/	/	/	4.0
		14	0.315	62.2	5.1	5.1	3.5	/	/	/	20.0
	[tri- ¹⁴ C] シフルメ トフェン	1	0.488	91.2	—	—	—	2.5	—	—	5.5
		14	0.413	42.4	3.6	3.4	1.2	14.8	6.3	16.2	9.4
葉	[ter- ¹⁴ C] シフルメ トフェン	14	23.0	57.6	6.8	8.1	3.7	/	/	/	21.2
	[tri- ¹⁴ C] シフルメ トフェン	14	17.5	47.4	5.7	8.1	4.3	4.6	1.4	4.0	19.6

—：検出されず

(3) りんご

収穫期のりんご果樹（品種：Pink Lady）に[ter-¹⁴C]シフルメトフェン又は[tri-¹⁴C]シフルメトフェンを600 g ai/haの用量で茎葉散布し、散布1、7及び30日後の果実並びに散布7及び30日後の葉を採取して植物体内運命試験が実施された。

りんごの果実及び葉試料中の残留放射能及び代謝物は表8に示されている。

果実の残留放射能の大部分が表面に存在し、散布1日後で95～95.6%TRR、散布30日後で66.7～70.9%TRRが表面洗浄液から回収された。散布30日後の果実抽出液には21.5～28.1%TRRが分布し、若干の浸透がみられた。

葉においても、残留放射能の大部分が表面に分布し、散布7日後で86.8～90.8%TRR、30日後で72.0～82.0%TRRが表面洗浄液から回収された。

果実及び葉における残留放射能の主要成分は親化合物であり、他に少量代謝物としてAB-7、AB-6及びB-1が検出された。(参照6)

表 8 りんごの果実及び葉試料中の残留放射能及び代謝物

試料	標識体	散布後 日数	総残留 放射能 (mg/kg)	シフルメ トフェン (%TRR)	代謝物 (%TRR)				
					AB-7	AB-6	B-1	極性物質	その他
果実	[ter- ¹⁴ C] シフルメ トフェン	1	0.100	89.0	—	5.0	/	—	1.0
		30	0.079	53.2	6.3	5.1	/	2.5	25.3
	[tri- ¹⁴ C] シフルメ トフェン	1	0.113	94.7	—	—	—	—	0.9
		30	0.057	64.9	5.3	5.3	1.8	1.8	15.8
葉	[ter- ¹⁴ C] シフルメ トフェン	7	6.10	84.9	3.6	2.7	/	/	7.4
		30	4.93	60.2	4.8	6.8	/	/	23.3
	[tri- ¹⁴ C] シフルメ トフェン	7	7.27	77.2	4.3	4.7	3.6	/	8.7
		30	9.56	43.8	5.6	8.6	4.8	/	30.6

—：検出されず

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験

砂壤土（英国）に[ter-¹⁴C]シフルメトフェン又は[tri-¹⁴C]シフルメトフェンを 0.93 mg/kg 乾土（慣行施与量の約 1,400 g ai/ha に相当）となるように混和処理し、25℃の暗条件下で、非滅菌土壌は 181 日間、滅菌土壌は 30 日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

非滅菌土壌では、処理後 181 日で 27.6～39.3% TAR が ¹⁴CO₂ として消失し、抽出液に 29.9～30.7% TAR、抽出残渣に 30.7～37.9% TAR 認められた。シフルメトフェンの推定半減期は 2.76 日であった。

[ter-¹⁴C]シフルメトフェンからは、親化合物を除いて約 10 種類の分解物が分離されたが、10% TAR を超す分解物はなく、AB-6 が 59 日後で最大 8.3% TAR に達したが、181 日後には 3.8% TAR に減少した。

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

滅菌土壌では、処理後 30 日における ¹⁴CO₂ への分解は 0.1 未満～4.1% TAR であり、抽出液に 61.0～83.6% TAR、抽出残渣に 19.7～42.7% TAR 認められた。（参照 7）

(2) 土壌吸着試験

本剤は水溶解度が低く、加水分解に不安定であることからバッチ吸着法による土着吸着試験は実施困難と判断し、HPLC 法により、8 種の参照化合物の k' 値と Koc 値から相関式を求め、シフルメトフェンの k' 値を代入して Koc

値を算出した。シフルメトフェンの Koc 値は 13,200 であった。(参照 8)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験 (滅菌緩衝液)

pH 4.0 (クエン酸緩衝液)、pH 5.0 (酢酸緩衝液)、pH 7.0 (リン酸緩衝液) 及び pH 9.0 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に [ter-¹⁴C]シフルメトフェン又は [tri-¹⁴C]シフルメトフェンを 0.01 mg/L となるように添加した後、25°C の暗条件下で最長 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

シフルメトフェンの加水分解は酸性条件下では穏やかに進行し、中性からアルカリ性条件下で速やかに進行した。半減期は、pH 4.0 で 7.7 日、pH 5.0 で 6.0 日、pH 7.0 で 9.8 時間、pH 9.0 で 10.3 分であった。

各滅菌緩衝液中における分解物は、A-1、A-2、A-18、B-1 及び AB-1 であった。放射能の回収率は 94.2~104% TAR であった。¹⁴CO₂ の発生はなかった。

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

(2) 加水分解試験 (緩衝液)

pH 4.0 (酢酸緩衝液)、pH 7.0 (リン酸緩衝液) 及び pH 9.0 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に [ter-¹⁴C]シフルメトフェン又は [tri-¹⁴C]シフルメトフェンを 0.01 mg/L になるように添加し、暗所条件下、25±2°C 又は 40±2°C で、最長 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

pH 4.0、7.0 及び 9.0 の各緩衝液中のシフルメトフェンの半減期は、25°C でそれぞれ 9 日、5 時間及び 12 分であった。40°C では、pH 4.0 及び 7.0 でそれぞれ 3 日及び 3 時間となり、pH 9.0 においては計算不能であった。(参照 10)

(3) 水中光分解運命試験 (緩衝液及び河川水)

pH 5.0 の酢酸緩衝液及び pH 7.5 の河川水 (茨城) に [ter-¹⁴C]シフルメトフェン又は [tri-¹⁴C]シフルメトフェンを 0.01 mg/L となるように添加した後、25±1°C でフィルター付のキセノンショートアークランプ (光強度: 180 W/m²、波長範囲: 290~800 nm) を 48 時間連続照射し、水中光分解試験が

実施された。

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

pH 5.0 の緩衝液中の光分解により、シフルメトフェンは AB-15 を生成した。AB-15 の生成量は 2 日間で 50% TAR を超えた。その他の主要分解物として AB-7 及び B-1、微量分解物として AB-1 及び AB-6 が生成した。

pH 7.5 の河川水中で、シフルメトフェンは AB-15 を生成すると同時に、分解物 AB-1、A-18、A-2、A-1 及び B-1 が速やかに生成された。これらの分解物は、B-1 を除き、光分解を受けて速やかに減少した。最終的に [ter-¹⁴C] シフルメトフェンは A-14 と A-12 に、[tri-¹⁴C] シフルメトフェンは B-1 にまで分解された。また、河川水中では AB-15 の減衰が認められた。

暗所の河川水中では、シフルメトフェンは 4 時間後には半減し（半減期は 3.4 時間）、2 日後には約 1% TAR に減少した。主な分解物として A-18（27% TAR）、A-2（16% TAR）、AB-1（43～44% TAR）及び B-1（52% TAR）が生成された。河川水の pH が 7.5 であったことが暗所での分解が比較的速かった原因と考えられた。（参照 11）

5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土（茨城）及び沖積土・埴壤土（高知）を用いて、シフルメトフェン及び代謝物 B-1 を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場試験）が実施された。また、土壌及び水中運命試験における主要分解物である AB-1、AB-7、A-12 及び B-1 を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内試験）も実施された。結果は表 9 及び 10 に示されている。（参照 12）

表 9 土壌残留試験成績（原体及び分解物 B-1）

試験		濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期（日）	
				シフルメトフェン	シフルメトフェン + B-1
容器内試験	畑地状態	0.6 mg/kg	火山灰土・軽埴土	0.8	1.4
			沖積土・埴壤土	1.4	8.3
圃場試験	畑地状態	600 g/ha	火山灰土・軽埴土	3.9	14.6
			沖積土・埴壤土	5.1	5.7

1) 容器内試験では原体、圃場試験では 20%フロアブル剤を使用

表 10 土壌残留試験成績（分解物）

試験		濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期（日）			
				AB-1	AB-7	A-12	B-1
容器内試験	畑地状態	0.5 mg/kg	火山灰土・軽埴土	≤0.5	≤0.5	4	4.5
			沖積土・埴壤土	≤0.5	≤0.5	4	11.2

1) いずれの分解物も純品を使用、分解物 B-1 の濃度のみ 0.3 mg/kg

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

野菜、果実及び茶を用いて、シフルメトフェン及び代謝物 B-1 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。

シフルメトフェン及び代謝物 B-1 の最大残留値並びにシフルメトフェン及び代謝物 B-1 の含量の最大残留値（平均）は、それぞれ散布 1 日後に収穫したモロヘイヤ（茎葉）で認められた 54.9 mg/kg、5.03 mg/kg 及び 58.4 mg/kg であった。

また、同様の作物を用いて、代謝物 AB-6 及び AB-7 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。その結果、いずれの作物においても代謝物 AB-6 及び AB-7 の残留値は定量限界未満であった。（参照 13、59、64）

(2) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、シフルメトフェン及び代謝物 B-1 を暴露評価対象物質とした際に食品中より摂取される推定摂取量が表 11（詳細は別紙 4）に示されている。なお、本推定摂取量の算定は、登録及び申請に基づく使用方法から、シフルメトフェン及び代謝物 B-1 の含量が最大の残留を示す使用条件で、すべての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 11 食品中より摂取されるシフルメトフェン及び代謝物 B-1 の含量の推定摂取量

	国民平均 (体重：53.3 kg)	小児（1～6歳） (体重：15.8 kg)	妊婦 (体重：55.6 kg)	高齢者（65歳以上） (体重：54.2 kg)
摂取量 (µg/人/日)	857	648	664	847

7. 一般薬理試験

ラット及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 12 に示されている。（参照 14）

表 12 一般薬理試験

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 (Irwin 法)	ラット	雄 6	0、2,000 (経口) ^a	2,000	—	影響なし
呼吸・ 循環器系	呼吸数、血圧、 心拍数、心電図	イヌ	雄 4	0、2,000 (経口) ^b	2,000	—	影響なし

注) 溶媒として、a は 5%アラビアゴム・0.4%Tween 80 水溶液、b はゼラチンカプセルを用いた。

8. 急性毒性試験

シフルメトフェンのラットを用いた急性経口毒性試験、急性経皮毒性試験及び急性吸入毒性試験が実施された。結果は表 13 に示されている。(参照 15～17)

表 13 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 雌 5 匹	/		軟便 死亡例なし
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>2.65	>2.65	

代謝物 B-1 及び原体混在物 AB-13 のラットを用いた急性経口毒性試験、代謝物 AB-6 及び AB-7 並びに原体混在物 AB-8、AB-11 及び AB-12 のマウスを用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 14 に示されている。(参照 18～24)

表 14 急性毒性試験結果概要 (代謝物及び原体混在物)

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	観察された症状
B-1 (代謝物)	Wistar ラット 雌 3 匹	>2,000	嗜眠、円背位、非協調性行動、立毛 死亡例なし
AB-13 (原体混在物)	Wistar ラット 雌 3 匹	>2,000	円背位、非協調性行動、浅速呼吸 死亡例なし
AB-6 (代謝物)	ICR マウス 雌 3 匹	>2,000	症状及び死亡例なし
AB-7 (代謝物)	ICR マウス 雌 3 匹	>2,000	自発運動低下、不整呼吸、肛門周囲被 毛汚れ 死亡例なし
AB-8 (原体混在物)	ICR マウス 雌 3 匹	>2,000	症状及び死亡例なし
AB-11 (原体混在物)	ICR マウス 雌 3 匹	>2,000	症状及び死亡例なし
AB-12 (原体混在物)	ICR マウス 雌 3 匹	>2,000	症状及び死亡例なし

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。軽度の眼刺激性が認められたが、皮膚刺激性は認められなかった。(参照 25、26)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された。その結果、皮膚感作性が認められた。(参照 27)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、300、1,000 及び 3,000 ppm : 平均検体摂取量は表 15 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 15 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.40	16.5	54.5	167
	雌	6.28	19.0	62.8	193

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

1,000 ppm 以上投与群の雌でみられた WBC の減少及び 1,000 ppm 投与群の雌でみられた顆粒球系/赤芽球系比の減少、3,000 及び 300 ppm 投与群の雄でみられた心臓重量の減少は、投与量との明確な関連性が認められず、対応する病理組織学的変化が認められないことから、投与の影響ではないものと考えられた。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で肝比重量¹増加及び副腎び慢性皮質細胞空胞化、雌で副腎比重量増加、副腎び慢性皮質細胞肥大及び卵巣間質細胞空胞化が認められたので、無毒性量は雌雄で 300 ppm (雄 : 16.5 mg/kg 体重/日、雌 : 19.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 28)

表 16 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
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> PT 時間延長 肝絶対重量増加 腎比重量²増加 	<ul style="list-style-type: none"> 肝及び腎比重量増加 副腎絶対重量増加 副腎肥大及び白色化 卵巣間質細胞空胞化*
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 肝比重量増加 副腎び慢性皮質細胞空胞化* 	<ul style="list-style-type: none"> Glob 減少、A/G 比増加 副腎比重量増加 副腎び慢性皮質細胞肥大 卵巣間質細胞空胞化* (有意差なし)
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

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

¹ 体重比重量のことを比重量という (以下同じ)。

(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、300、1,000、3,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 17 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	35.4	117	348	1,200
	雌	45.0	150	447	1,510

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

3,000 ppm 投与群の雌で認められた MCHC の増加は、投与量との明確な関連性がないこと及び他の赤血球関連項目に異常がみられないことから、検体投与の影響ではないと考えられた。また、1,000 ppm 以上の投与群の雄で AST 減少、1,000 及び 3,000 ppm 投与群の雄で ALT 減少がみられたが、これらの変動に用量との明らかな関連性及び肝毒性を示唆するような病理組織学的変化は認められなかった。さらに、これらの項目の有意な減少は、対照群の測定値が背景データと比較し明らかな高値を示していたことに起因することが判明したため、検体投与の影響ではないと考えられた。3,000 ppm 投与群の雄で BUN 減少がみられたが、投与量との明らかな関連性がないこと及び BUN 減少の毒性学的意義が明らかではないことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、3,000 ppm 投与群で発生頻度は低いものの、雄で副腎び漫性皮質細胞肥大、雌で副腎び漫性皮質細胞空胞化が認められたので、無毒性量は雌雄で 1,000 ppm（雄：117 mg/kg 体重/日、雌：150 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 29）

表 18 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・副腎絶対及び比重量増加 ・副腎肥大 ・副腎び漫性皮質細胞肥大（1 例） 	<ul style="list-style-type: none"> ・副腎び漫性皮質細空胞化
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・副腎び漫性皮質細胞肥大（1 例） 	<ul style="list-style-type: none"> ・副腎び漫性皮質細空胞化（2 例）
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 3 匹）を用いたカプセル経口（0、30、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 90 日月間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で投与後 7 週に MCHC の高値、雌で投与後 13 週に BUN の高値、300 mg/kg 体重/日投与群の雌で投与後 13 週に PT 時間の延長、30 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で投与後 13 週に単球比率の高値、投与後 7 及び 13 週に γ Glob 比率の高値、30 mg/kg 体重/日投与群の雄で投与後 13 週に Cre の低値が認められた。しかし、いずれの検査値も同群の投与開始前の値と比べ変動率は大きな差ではなく、投与量との明確な関連性も認められないことから、検体投与の影響ではないと考えられた。また、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で下垂体の絶対及び比重量増加、300 mg/kg 体重/日投与群の雌で甲状腺及び膵臓の比重量増加がみられたが、病理組織学的検査ではこれらの臓器に関連した所見が認められなかったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制傾向、副腎皮質細胞の微細空胞化及び束状帯細胞の大型空胞が認められたので、無毒性量は雌雄で 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 30)

表 19 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制傾向 (有意差なし) ・副腎大型化 (1 例) ・副腎比重量増加 ・副腎皮質細胞の微細空胞化及び束状帯細胞の大型空胞* 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制傾向 (有意差なし) ・副腎皮質細胞の微細空胞化及び束状帯細胞の大型空胞*(2 例で顕著)
300 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

* : 微細空胞が癒合したものが大型空胞と考えられる。

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、150、500 及び 1,500 ppm : 平均検体摂取量は表 20 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 20 1 年間慢性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与量		50 ppm	150 ppm	500 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.90	5.63	18.8	56.8
	雌	2.31	6.92	23.3	69.2

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

検体投与に関連した死亡率の増加は認められなかった。

1,500 ppm 投与群の雄で、投与 29 週に立ち上がり姿勢が増加したが、他の時期では観察されず、単発的であったことから偶発的な変化と考えられた。全投与群の雌で、投与 4 週に尿 pH の低下がみられたが、投与量との相関性が明らかでないこと、28 日間反復経口投与毒性試験（予備試験）では異常が認められなかったことから、検体投与の影響ではないものと考えられた。

1,500 ppm 投与群において、雄では投与 4 及び 26 週に、雌では投与 13 週に血小板数の減少がみられたが、骨髓細胞形態検査では異常が認められず、予備試験及び 90 日間亜急性毒性試験[10. (1)]においても血小板数に異常が認められていないため、検体投与による影響ではないと考えられた。同群の雄では、投与 26 週に精巣上体重量が減少したが、精巣及び精巣上体に病理組織学的変化が認められなかったことから、偶発的な変化であると考えられた。150 ppm 以上投与群の雌において、投与 52 週に FIB 濃度が減少したが、明らかな投与量との相関性が認められないことから、検体投与の影響ではないと考えられた。1,500 ppm 投与群の雄では投与 13 週に Alb 及びカルシウムの増加が認められたが、一過性の反応であることから検体投与の影響ではないと考えられた。血液生化学的検査ではその他の項目において、また、骨髓細胞形態検査では種々の項目に有意な変動が認められたが、投与量との明らかな関連性が認められないこと又は毒性学的に意義の乏しい変化であることから、検体投与の影響ではないものと考えられた。

病理組織学的検査では、1500 ppm 投与群において肝臓のび慢性肝細胞肥大が投与 4 週後の雄、卵巣の間質細胞空胞化が投与後 13、26 及び 52 週後の雌にそれぞれみられた。これらの所見の発生頻度に統計学的有意差は認められなかったが、予備試験及び 90 日間亜急性毒性試験[10. (1)]で同様の所見がみられていることから、検体投与の影響であると考えられた。1,500 ppm 投与群の雄では、投与 52 週に副腎び慢性皮質細胞肥大がみられたが、1 例のみの所見であり、他の雄にはみられなかったため検体投与の影響ではないものと考えられた。

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

本試験において、1,500 ppm 投与群の雄で副腎び慢性皮質細胞空胞化等が、雌で副腎び慢性皮質細胞肥大、卵巣間質細胞空胞化等が認められたので、無毒性量は雌雄で 500 ppm（雄：18.8 mg/kg 体重/日、雌：23.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 32）

表 21 1年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・尿量増加 ・RBC 増加 ・MCH、MCV 及び FIB 濃度減少 ・Alb 及びカルシウム増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎比重量増加 ・副腎び慢性皮質細胞空胞化 ・肝び慢性肝細胞肥大（有意差なし） 	<ul style="list-style-type: none"> ・腎比重量増加 ・副腎絶対及び比重量増加 ・副腎び慢性皮質細胞肥大 ・卵巣間質細胞空胞化（有意差なし）
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（2）1年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（0、30、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例において、軟便が投与初期、嘔吐が投与期間を通じて高頻度でみられた。軟便や嘔吐はビーグル犬のカプセル投与試験において一定の頻度で観察されるものの、高頻度であることから検体投与に起因した変化であると考えられた。1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において、投与後 26 及び 52 週に TG が減少し、300 mg/kg 体重/日投与群雄の 1 例においても投与 52 週に顕著に減少した。これらの変動に統計学的有意差は認められないものの、投与期間を通じてみられることから、検体投与の影響と考えられた。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で投与後 26 週に尿中ナトリウムの減少、雌で投与後 26 週に WBC の増加及び血中 α_3 Glob 比率の減少がみられた。しかし、いずれの値も投与開始前の値と同等であること、投与量との明らかな関連性が認められないこと又は一過性のものであることなどから、検体投与の影響ではないと考えられた。1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝及び前立腺絶対重量減少がみられたが、明らかな投与量との関連性が認められないこと及び病理組織学的検査において関連した所見がみられなかったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。病理組織学的検査において、30 mg/kg 体重/日投与群の雌雄にみられた副腎皮質細胞の空胞形成（微細空胞形成及び大型空胞形成が、雄では各 1 例、雌では 2 及び 3 例）は、対照群にも認められる程度であること、変性所見あるいは変性所見に対する反応性所見を伴っていないことから、生体の生理的な範囲内の変化と考えられ、検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で副腎皮質細胞の微細空胞形成及び大型空胞出現、副腎皮質細胞の変性並びに副腎束状帯から網状帯への限局性リンパ球浸潤が、さらに雄で TG 減少及び副腎皮質での褐色

色素含有マクロファージ浸潤が認められたので、無毒性量は雌雄で 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 31)

表 22 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・軟便、嘔吐 (1 例) ・副腎絶対及び比重量増加 ・副腎大型化 ・副腎間質線維化 ・精巣間質細胞腫大 (1 例) (軽度、び慢性、両側性) 	<ul style="list-style-type: none"> ・TG 減少 (有意差なし) ・副腎絶対及び比重量増加
300 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・TG 減少 (有意差なし) ・副腎皮質細胞の微細空胞形成 ・副腎皮質細胞に大型空胞出現 ・副腎束状帯から網状帯に限局性リンパ球浸潤 ・副腎皮質細胞の変性* ・副腎皮質に褐色色素含有マクロファージ浸潤 	<ul style="list-style-type: none"> ・副腎大型化 ・副腎皮質細胞の微細空胞形成 ・副腎皮質細胞に大型空胞出現 ・副腎束状帯から網状帯に限局性リンパ球浸潤 ・副腎皮質細胞の変性* ・副腎間質線維化
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

*: 核崩壊又は空胞の極度な増加・増大による細胞腫大を特徴としていた。

(3) 2 年間発がん性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、150、500 及び 1500 ppm: 平均検体摂取量は表 23 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 23 2 年間発がん性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	500 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.92	16.5	49.5
	雌	6.14	20.3	61.9

検体投与に関連した死亡率の増加は認められなかった。

1,500 及び 150 ppm 投与群の雄にみられたリンパ球の減少は、投与量との明確な関連性がみられず、病理組織学的検査で胸腺及び脾臓に関連した所見が認められないこと、また、1,500 ppm 投与群の雄にみられた好酸球の減少は、好酸球が絶対数の少ない細胞種でありその減少には毒性学的意義が低いと考えられることから、いずれも検体投与による影響ではないと考えられた。

臓器重量測定において、1,500 ppm 投与群の雄の副腎の比重量が増加したが、各群から副腎腫瘍を有する個体を除外した雄の副腎重量には用量相関性は認められなかった。したがって、この副腎重量の変化は検体投与の影響とは考えられなかった。1,500 ppm 投与群の雌では脾臓の絶対及び比重量が、

500 ppm 投与群の雌では脾臓絶対重量が減少したが、これらはいずれも対照群の 1 例に発生した単核細胞性白血病に起因するものであり、検体投与の影響とは考えられなかった。剖検により、150 ppm 以上の投与群の雄の死亡・切迫殺動物において、精巣の腫瘍の発生頻度増加がみられた。この精巣腫瘍に対応する病理組織学的所見は精巣の間細胞腫であり、間細胞腫の発生頻度には、対照群と各投与群との間で有意差がなかったため、剖検時における精巣腫瘍の発生頻度増加は偶発的なものと考えられた。1,500 ppm 投与群の雄の最終と殺動物において、精巣上体の萎縮、眼球の混濁及びリンパ節腫大の発生頻度が増加したが、これらの肉眼的所見に対応する病理組織学的所見がみられなかったため、偶発的なものと考えられた。

投与に関連すると考えられる腫瘍性病変の増加は認められなかった。

本試験において、1,500 ppm 投与群の雌雄で副腎び慢性皮質細胞肥大が、さらに雌では子宮角の腺腔拡張が認められたので、無毒性量は雌雄で 500 ppm (雄：16.5 mg/kg 体重/日、雌：20.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 33)

(4) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 52 匹) を用いた混餌 (原体：0、150、500、1,500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 24 18 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	500 ppm	1,500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	15.5	54.3	156	537
	雌	14.3	48.1	144	483

各投与群とも検体投与に起因する死亡率の増加を示さなかった。

5,000 ppm 投与群の雄で大型非染色球の減少が認められたが、大型非染色球はもともと変動が大きい項目であること、病理組織学的検査を含めた他の検査項目に関連した異常がみられないこと、及び非染色球の減少には毒性学的意義が乏しいと考えられることから、検体投与の影響ではないと考えられた。

肉眼的病理検査及び病理組織学的検査において、その発生頻度に統計学的な有意差を示す所見が、5,000 ppm 投与群を含めた雌雄の投与群で認められたが、いずれも投与量との相関性が認められない、あるいは対照群と比較して検体投与群の発生頻度が低いものであることから検体投与の影響ではないと考えられた。

腫瘍性病変について、その発生頻度に統計学的な有意差を示す所見はな

かった。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雌雄で副腎び慢性皮質細胞空胞化が認められたので、無毒性量は雌雄で 1,500 ppm (雄: 156 mg/kg 体重/日、雌: 144 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 34)

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体: 0、150、500 及び 1,500 ppm: 平均検体摂取量は表 25 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 25 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	500 ppm	1,500 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	9.21	30.6	89.4
		雌	13.8	46.6	141
	F ₁ 世代	雄	10.0	33.2	99.8
		雌	14.0	49.3	141

各投与群で認められた毒性所見は、表 26 に示されている。

150 ppm 投与群において、P 世代の雄親動物の精子運動率及び F₁ 児動物の性比に統計学的に有意な変動がみられたが、用量相関性が明確ではなく、さらに他の世代で同様な変化がみられないことから検体投与の影響ではないと考えられた。

親動物の臓器重量に関して、1,500 ppm 投与群の P 世代の雌にみられた甲状腺比重量増加、F₁ 世代の雄の前立腺絶対重量減少及び 500 ppm 投与群の P 世代の雄にみられた肝比重量増加は、いずれも用量反応関係が明確ではなく、さらに他の世代に同様な変化がみられず、病理組織学的変化もみられないことから偶発的な変化と考えられた。また、150 ppm 投与群において、P 世代の雄の下垂体並びに副腎の絶対及び比重量増加、P 世代の雌の甲状腺絶対及び比重量増加、F₁ 世代の雌の下垂体及び子宮の絶対重量増加についても投与量に依存した変化ではなく、さらに他の世代に同様な変化がみられず、病理組織学的変化もみられないことから偶発的な変化と考えられた。

児動物の臓器重量に関して、F₂ 児動物の雌でみられた全投与群の胸腺絶対重量減少、500 ppm 投与群の胸腺比重量減少、150 及び 500 ppm 投与群の脾絶対重量減少及び 150 ppm 投与群の脾比重量減少は、F₁ 児動物では同様な変化がみられず、用量反応関係が明確ではなく、病理組織学的変化もみられないことから、偶発的な変化と考えられた。1,500 ppm 投与群の F₂ 児動物の雌雄でみられた脳比重量増加は、重量が対照群とほぼ同じであったこと

から、体重の低下に起因したものであると考えられた。

病理組織学的検査では、150 及び 500 ppm 投与群の P 世代の雄にみられた副腎束状帯のび慢性細胞空胞化は、その発生頻度に統計学的有意差が認められたが、1,500 ppm 投与群の発生頻度に有意差がないこと、P 及び F₁ 世代の対照群においても同様な所見がみられていることから、検体投与の影響ではないと考えられた。

すべての F₂ 児動物について哺育 4 日に実施された肛門生殖突起間距離の測定の結果、雌雄ともに絶対値に統計学的な有意差は認められなかった。体重比³においては、150 及び 1,500 ppm 投与群の雄で有意な高値が認められた。このことから、本剤に抗アンドロゲン作用はないものと考えられた。

150 ppm 投与群の F₁ 世代の雌親動物において、血中プロゲステロン濃度の低下が認められたが、繁殖能を含めた他の検査項目に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、親動物では 1,500 ppm 投与群の雄及び 500 ppm 以上投与群の雌、児動物では 500 ppm 以上投与群の雌雄で副腎絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 500 ppm (P 雄: 30.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 33.2 mg/kg 体重/日)、雌で 150 ppm (P 雌: 13.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 14.0 mg/kg 体重/日)、児動物で 150 ppm (P 雄: 9.21 mg/kg 体重/日、P 雌: 13.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 10.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 14.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 35)

表 26 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	親: P、児: F ₁		親: F ₁ 、児: F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 副腎絶対及び比重量増加 下垂体比重量増加 副腎白色化 副腎球状帯び慢性細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 下垂体絶対及び比重量増加 卵巣絶対及び比重量増加 副腎束状帯び慢性細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 包皮分離遅延 副腎比重量増加 副腎白色化 副腎球状帯び慢性細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 平均発情周期延長 下垂体比重量増加 副腎束状帯び慢性細胞肥大 卵巣間質細胞空胞化 17β-エストラジオール濃度低下

³ 肛門生殖突起間距離を哺育 4 日における体重の三乗根で除した値 (以下同じ)。

	500 ppm 以上	500 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> 副腎白色化及び肥大 副腎絶対及び比重増加 副腎球状帯び慢性細胞肥大 	500 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> 膈開口遅延 副腎白色化及び肥大 副腎絶対及び比重増加 副腎球状帯び慢性細胞肥大 卵胞刺激ホルモン及びプロゲステロン濃度低下
	150 ppm		毒性所見なし		毒性所見なし
児動物	1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 副腎束状帯び慢性細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 副腎球状帯及び束状帯び慢性細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 肛門生殖突起間距離の体重比高値 副腎球状帯び慢性細胞肥大 副腎白色化 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 副腎白色化（有意差なし） 副腎球状帯及び束状帯び慢性細胞肥大
	500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 副腎絶対及び比重増加 副腎球状帯び慢性細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 副腎絶対及び比重増加 	<ul style="list-style-type: none"> 副腎絶対及び比重増加 副腎束状帯び慢性細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 副腎絶対及び比重増加
	150 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、50、250 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：5%アラビアゴム・0.4%Tween80 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

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

胎児の骨格変異として、50 mg/kg 体重/日投与群において、頸肋を有する胎児数に有意な増加がみられたが、投与量との明らかな関連性が認められないことから、検体投与による影響ではないものと考えられた。また、1,000 mg/kg 体重/日投与群において、波状肋骨を有する胎児数が増加したが、この変異のみられた胎児を有する母動物数に有意差が認められないことから、検体投与による影響ではないものと考えられた。

本試験において、250 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で副腎絶対及び比重増加、副腎皮質細胞空胞化が、胎児で胸骨分節不完全骨化の胎児を有する母動物数増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 36）

表 27 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
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・右副腎絶対及び比重量増加 ・副腎皮質細胞び慢性肥大 ・胎盤重量増加傾向（有意差なし） 	
250 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・左副腎絶対及び比重量増加 ・副腎皮質細胞空胞化（有意差なし） 	<ul style="list-style-type: none"> ・胸骨分節不完全骨化の胎児を有する母動物数増加
50 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

（3）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（原体：0、50、250 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：5%アラビアゴム・0.4%Tween80 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で尾椎骨化数の増加、250 mg/kg 体重/日以上投与群で胸椎及び肋骨の平均骨化数の増加がみられた。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で摂餌量減少等、250 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で腰椎及び剣状突起の骨化数減少が認められたので、無毒性量は母動物で 250 mg/kg 体重/日、胎児で 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 37）

表 28 発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・体重増加量減少（有意差なし） ・胎盤重量低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・角張った舌骨翼増加 ・胸骨分節不完全骨化
250 mg/kg 体重/日以上	250 mg/kg 体重/日以下	<ul style="list-style-type: none"> ・腰椎及び剣状突起の骨化数減少
50 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	
		毒性所見なし

1.3. 遺伝毒性試験

シフルメトフェン（原体）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肺（CHL）由来培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

表 29 に示されているとおり、いずれの試験においても結果はすべて陰性であったことから、シフルメトフェン（原体）に遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 38～40）

表 29 遺伝毒性試験結果概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WPuvwA 株)	20.6~5,000 µg/7 ^o レット (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺 (CHL) 由来培養細胞	3.75~50 µg/mL (-S9) 25~200 µg/mL (+S9)	陰性
in vivo	小核試験	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雄 5 匹)	0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (強制経口投与、24 時間間隔で 2 回)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 B-1、AB-6 及び AB-7 並びに原体混在物 AB-13、AB-8、AB-11 及び AB-12 の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。試験結果は、表 30 に示されているとおりすべて陰性であった。（参照 41~47）

表 30 遺伝毒性試験結果概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	試験	対象	処理濃度	結果
B-1 (代謝物)	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	3~5,000 µg/7 ^o レット (+/-S9)	陰性
AB-6 (代謝物)				陰性
AB-7 (代謝物)				陰性
AB-13 (原体混在物)				陰性
AB-8 (原体混在物)			0.32~5,000 µg/7 ^o レット (+/-S9)	陰性
AB-11 (原体混在物)				陰性
AB-12 (原体混在物)				陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1.4. その他の試験

(1) 2 週間反復経口投与毒性試験及び 2 週間回復試験

本試験は、ラット、マウス及びイヌを用いた各種毒性試験 [10. (1)~(3)、11. (1)~(4)、12. (1)、(2)] において高頻度に認められた副腎の病理学的変化について、その可逆性を検討する目的で実施された。

Fischer ラット (一群雌 6 匹) に 2 週間混餌 (原体 : 0 及び 10,000 ppm : 平均検体摂取量は表 31 参照) 投与する群 (主群) 及び 2 週間混餌投与後 2 週間休薬させる群 (回復群) が設定された。

表 31 2 週間反復経口投与及び 2 週間回復試験（ラット）の平均検体摂取量

試験群	主群	回復群
投与量	10,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	1,070	1,080

各試験群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

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

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

主群では、副腎、肝臓及び卵巣に肉眼的又は病理組織学的所見が認められたが、回復群ではこれらの変化は認められなかったことから、本剤の毒性影響は可逆的なものであり、回復可能な変化であると考えられた。（参照 48）

表 32 2 週間反復経口投与及び 2 週間回復試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	主群	回復群
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・肝並びに副腎絶対及び比重量増加 ・腎比重量増加 ・卵巣絶対及び比重量増加傾向（有意差なし） ・副腎肥大 ・肝び慢性肝細胞肥大 ・副腎び慢性皮質細胞空胞化 ・卵巣間質細胞空胞化 ・卵巣黄体細胞空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝及び腎比重量増加 ・副腎絶対及び比重量増加

（2）ラットにおける毒性発現機序に関する研究

本試験は、ラット、マウス及びイヌを用いた各種毒性試験で認められた副腎のび慢性皮質細胞肥大及び空胞化並びに雌ラットで認められた卵巣間質細胞空胞化の発現機序について検討する目的で実施された。

Fischer ラット（一群雌雄各 8 又は 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 33 参照）投与試験が実施された。投与期間は 28 日以上とし、雌については発情間期を示す動物を選抜して、計画殺に供された。

表 33 ラットにおける毒性発現機序に関する研究における平均検体摂取量

投与群		100 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.44	378
	雌	7.59	347

投与期間中は一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、4週間投与終了後には血清中 ACTH 及びコルチコステロンの測定、副腎（雌雄）及び卵巢重量の測定並びに肉眼的病理検査が行われた。剖検後は、副腎（雌雄）及び卵巢の病理組織学的検査及び EM 検査、副腎（各群雌雄各 8 匹）の GAPDH、CYP11A1、CYP11B1、NCEH、HSL の RNA 発現量測定及び副腎のコレステロール量（総コレステロール、遊離コレステロール及びコレステロールエステル）が測定された。

各投与群で認められた所見は表 34 に示されている。

投与期間中、一般状態の異常及び死亡動物は認められず、体重値、摂餌量、投与終了後の血清中 ACTH 及びコルチコステロン量に検体投与の影響は認められなかった。臓器重量に関して、5,000 ppm 投与群の雌の卵巢比重量が有意に増加したが、100 及び 5,000 ppm 投与群の各 1 匹に卵巢嚢胞が確認されたことから、この 2 匹の卵巢重量を除外して評価した結果、対照群との間に有意差は認められなかった。したがって、5,000 ppm 投与群の卵巢重量に検体投与の影響は認められなかったと考えられた。

副腎の遺伝子解析においては、GAPDH の発現に対する比率においても絶対量においても、5,000 ppm 投与群の雌雄で HSL が減少し、CYP11A1 が増加した。HSL は脂質代謝に関与する酵素で、副腎のコレステロールエステルの加水分解にも影響を及ぼすことから、同酵素の減少は加水分解の抑制に繋がりが、標的臓器に脂質が蓄積することが推察された。NCEH 遺伝子発現に検体投与の影響は認められなかった。

本試験結果から、本剤は HSL に直接的に影響を及ぼし、副腎皮質細胞及び卵巢間質細胞の肥大・空胞化（脂肪沈着）を誘発するものと推察された。（参照 54）

表 34 ラットにおける毒性発現機序に関する試験で認められた所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・副腎絶対及び比重量増加 ・副腎腫大及び白色化 ・副腎び慢性皮質細胞空胞化 (EM 検査にて脂肪滴増加) * ・CYP11A1 増加、HSL 減少 ・総コレステロール増加、遊離コレステロール及びコレステロールエステル増加傾向 	<ul style="list-style-type: none"> ・副腎絶対及び比重量増加 ・副腎腫大及び白色化 ・副腎び慢性皮質細胞空胞化 (EM 検査にて脂肪滴増加) * ・卵巢間質細胞空胞化 (EM 検査にて脂肪滴増加) ・CYP11A1 増加、HSL 減少 ・総コレステロール及び遊離コレステロール増加、コレステロールエステル増加傾向
100 ppm	所見なし	所見なし

*：脂肪滴のサイズは雌より雄の方が大きい傾向にあった。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「シフルメトフェン」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回作物残留試験（やまのいも、食用ぎく等）等が新たに提出された。

¹⁴C で標識したシフルメトフェンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたシフルメトフェンの投与後 48 時間における体内吸収率は、低用量で約 68～78%、高用量で約 35～46%と算出された。血漿中放射能は、投与後 1～4 時間で最高濃度に達し、二相性の一次反応に従って減衰した。血漿中放射能濃度の最終消失相（第 2 相）の半減期は、12～22 時間であった。主要臓器及び組織中放射能濃度の半減期は 9～30 時間で、血漿中の半減期と大差なく、臓器及び組織への残留性は認められなかった。主要代謝反応は、2-メトキシエトキシカルボニル基の脱離及び 2-トリフルオロメチルベンゾイル基の脱離であり、引き続き *tert*-ブチル基及びシアノメチル側鎖の水酸化及びカルボン酸化、さらに抱合体化であった。排泄は速やかであり、投与後 72 時間で 90%TAR 以上に尿及び糞中に排泄された。主要排泄経路は、低用量では尿中、高用量では糞中であり、呼気への排泄は認められなかった。

¹⁴C で標識したシフルメトフェンのみかん、なす及びりんごを用いた植物体内運命試験の結果、各作物に茎葉散布されたシフルメトフェンは果実及び葉表面上で代謝分解され、植物体内への移行は僅かであった。作物により代謝経路に違いはなく、主要代謝反応は 2-トリフルオロメチルベンゾイル基側の加水分解であり、主要代謝物は B-1 であった。

野菜、果実及び茶を用いて、シフルメトフェン及び代謝物 B-1 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。その結果、シフルメトフェン及び代謝物 B-1 の最大残留値並びにシフルメトフェン及び代謝物 B-1 の含量の最大残留値（平均）は、それぞれ散布 1 日後に収穫したモロヘイヤ（茎葉）で認められた 54.9 mg/kg、5.03 mg/kg 及び 58.4 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、シフルメトフェン投与による影響は、主に副腎（重量増加を伴う皮質細胞肥大等）に認められた。回復試験及び毒性発現機序検討試験の結果、各種試験で認められた副腎の病理学的変化は、回復可能な可逆的变化であり、病理組織学的に観察された副腎皮質細胞肥大及び空胞化は、細胞質内の脂肪滴の増加に起因することが電子顕微鏡的検索により判明した。この脂肪滴増加の発現メカニズムは、副腎の HSL の遺伝子発現が抑制され、ステロイド合成へのコレステロールの利用が遅延したために、脂質の蓄積が生じたものと考えられた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

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

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 35 に示されている。

表 35 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、300、1,000、 3,000ppm	雄：16.5 雌：19.0	雄：54.5 雌：62.8	雄：肝比重量増加、 副腎び慢性皮質細 胞空胞化 雌：副腎比重量増加、 副腎び慢性皮質細 胞肥大及び卵巣間 質細胞空胞化
		雄：0、5.40、16.5、 54.5、167 雌：0、6.28、19.0、 62.8、193			
	1年間 慢性毒性 試験	0、50、150、500、 1,500ppm	雄：18.8 雌：23.3	雄：56.8 雌：69.2	雄：副腎び慢性皮質細 胞空胞化等 雌：副腎び慢性皮質 細胞肥大、卵巣間 質細胞空胞化等
		雄：0、1.90、5.63、 18.8、56.8 雌：0、2.31、6.92、 23.3、69.2			
	2年間 発がん性 試験	0、150、500、1,500 ppm	雄：16.5 雌：20.3	雄：49.5 雌：61.9	雄：副腎び慢性皮質 細胞肥大 雌：副腎び慢性皮質 細胞肥大及び子宮 角の腺腔拡張 (発がん性は認めら れない)
		雄：0、4.92、16.5、 49.5 雌：0、6.14、20.3、 61.9			
2世代 繁殖試験	0、150、500、1,500 ppm	親動物 P雄：30.6 P雌：13.8 F ₁ 雄：33.2 F ₁ 雌：14.0 児動物 P雄：9.21 P雌：13.8 F ₁ 雄：10.0 F ₁ 雌：14.0	親動物 P雄：89.4 P雌：46.6 F ₁ 雄：99.8 F ₁ 雌：49.3 児動物 P雄：30.6 P雌：46.6 F ₁ 雄：33.2 F ₁ 雌：49.3	親動物及び児動物 雌雄：副腎絶対及び 比重量増加等 (繁殖能に対する影 響は認められない)	
	P雄：0、9.21、30.6、 89.4 P雌：0、13.8、46.6、 141 F ₁ 雄：0、10.0、33.2、 99.8 F ₁ 雌：0、14.0、49.3、 141				
発生毒性 試験	0、50、250、1,000	母動物：50 胎児：50	母動物：250 胎児：250	母動物：副腎絶対及 び比重量増加、副 腎皮質細胞空胞化 胎児：胸骨分節不完 全骨化の胎児を有 する母動物数増加 (催奇形性は認めら れない)	
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、300、1,000、 3,000、10,000ppm	雄：117 雌：150	雄：348 雌：447	雄：副腎び慢性皮質 細胞肥大 雌：副腎び慢性皮質 細胞空胞化
		雄：0、35.4、117、 348、1,200			

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 1)
		雌：0、45.0、150、 447、1,510			
	18 か月間 発がん性 試験	0、150、500、1,500、 5,000 ppm	雄：156 雌：144	雄：537 雌：483	雌雄：副腎び慢性皮 質細胞空胞化
		雄：0、15.5、54.3、 156、537 雌：0、14.3、48.1、 144、483			
ウサギ	発生毒性 試験	0、50、250、1,000	母動物：250 胎児：50	母動物：1,000 胎児：250	母動物：摂餌量減少 等 胎児：腰椎及び剣状 突起の骨化数減少 (催奇形性は認めら れない)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、30、300、1,000	雄：300 雌：300	雄：1,000 雌：1,000	雌雄：体重増加抑制 傾向、副腎皮質の 微細空胞化及び束 状帯細胞の大型空 胞等
	1 年間 慢性毒性 試験	0、30、300、1,000	雄：30 雌：30	雄：300 雌：300	雌雄：副腎皮質の微 細空胞形成及び大 型空胞出現、副腎 皮質細胞の変性等

1) 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

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

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

<別紙 1 : 代謝物/分解物等略称>

略称	化学名
A-1	2-メトキシエチル=(<i>RS</i>)-(4- <i>tert</i> -ブチルフェニル)シアノアセタート
A-2	(4- <i>tert</i> -ブチルフェニル)アセトニトリル
A-12	4- <i>tert</i> -ブチル安息香酸
A-14	(<i>RS</i>)-(4- <i>tert</i> -ブチルフェニル)ヒドロキシ酢酸
A-18	(<i>RS</i>)-(4- <i>tert</i> -ブチルフェニル)シアノ酢酸
A-20	4-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)安息香酸
A-21	[4-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)]シアノ酢酸
B-1	α, α, α -トリフルオロ- <i>o</i> -トルイル酸
AB-1	(<i>RS</i>)-2-(4- <i>tert</i> -ブチルフェニル)-3-オキシ-3-(α, α, α -トリフルオロ- <i>o</i> -トリル)プロピオニトリル
AB-2	(<i>RS</i>)-2-{4-[1-シアノ-2-(α, α, α -トリフルオロ- <i>o</i> -トリル)-2-オキシエチル]フェニル}-2-メチルプロピオン酸
AB-3	(<i>RS</i>)-2-[4-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)フェニル]-3-オキシ-3-(α, α, α -トリフルオロ- <i>o</i> -トリル)プロピオニトリル
AB-6	2-メトキシエチル=(<i>RS</i>)-(4- <i>tert</i> -ブチルフェニル)-2-[(α, α, α -トリフルオロ- <i>o</i> -トリル)カルバモイル]アセタート
AB-7	2-メトキシエチル=(<i>RS</i>)-[4- <i>tert</i> -ブチル-2-(α, α, α -トリフルオロ- <i>o</i> -トルオイル)フェニル]シアノアセタート
AB-8	原体混在物
AB-11	原体混在物
AB-12	原体混在物
AB-13	原体混在物
AB-15	5- <i>tert</i> -ブチル-2-[1-シアノ-3-メトキシ-1-(α, α, α -トリフルオロ- <i>o</i> -トルオイル)プロピル]安息香酸
U-1	未同定代謝物 (B-1 の抱合体と推定された)
U-2	未同定代謝物 (B-1 の抱合体と推定された)
U4	4- <i>tert</i> -ブチル-2-(α, α, α -トリフルオロ- <i>o</i> -トルオイル)安息香酸

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ACTH	副腎皮質刺激ホルモン
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	尿素窒素
C _{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
EM	電子顕微鏡
FIB	フィブリノーゲン
GAPDH	Glyceraldehyde-3-phosphatase dehydrogenase
Glob.	グロブリン
HPLC	高速液体クロマトグラフ
HSL	ホルモン感受性リパーゼ
k'	キャパシティファクター
Koc	有機炭素含有率により補正された土壌吸着係数
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
NCEH	Neutral cholesteryl ester hydrolase
RBC	赤血球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
PT	プロトロンビン時間
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能

WBC	白血球数
-----	------

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)				合計値
					シフルメトフェン		B-1		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
やまのいも [露地] (塊茎) 2009年度	2	370~382	2	1	<0.05	<0.05	<0.12	<0.12	<0.2
			2	7	<0.05	<0.05	<0.12	<0.12	<0.2
			2	14	<0.05	<0.05	<0.12	<0.12	<0.2
			2	30	<0.05	<0.05	<0.12	<0.12	<0.2
	2	400	2	3	17.4	11.8	0.564	0.318*	17.3
			2	7	3.76	3.56	0.165	0.141	3.7
			2	14	1.16	1.02	0.564	0.318*	1.4
			2	14	1.16	1.02	0.564	0.318*	1.4
ピーマン [施設] (果実) 2008年度	2	400	2	1	2.75	1.40	0.28	0.19	2.91
			2	7	1.43	0.83	0.71	0.44	2.07
			2	14	0.70	0.34*	1.15	0.63	1.85
なす [施設] (果実) 2003年度	2	399~400	2	1	0.62	0.42	1.01	0.43*	0.86
			2	3	0.37	0.28	1.18	0.39*	0.67
			2	7	0.15	0.08	1.48	0.83	0.90
			2	21	0.07	0.05*	0.61	0.28*	0.34*
きゅうり [施設] (果実) 2006年度	2	500~600	2	1	0.39	0.26	0.59	0.40	0.68
			2	7	<0.05	<0.05	1.15	0.71	0.78
			2	14	<0.05	<0.05	0.80	0.56	0.62
すいか [施設] (果肉) 2003年度	2	391~400	2	1	<0.05	<0.05	<0.12	<0.12	<0.17
			2	3	<0.05	<0.05	<0.12	<0.12	<0.17
			2	7	<0.05	<0.05	0.12	0.12*	0.17*
メロン [施設] (果肉) 2003年度	2	400~500	2	1	<0.05	<0.05	<0.12	<0.12	<0.17
			2	3	<0.05	<0.05	0.14	0.13*	0.18*
			2	7	<0.05	<0.05	0.26	0.14*	0.22*
とうがん [露地] (果実) 2010、2011 年度	2	600	2	3	0.10	0.08*	<0.12	<0.12	0.2
			2	7	0.21	0.13*	<0.12	<0.12	0.3
			2	14	<0.05	<0.05	<0.12	<0.12	<0.2
モロヘイヤ [施設] (茎葉) 2010年度	1	400	2	1	40.4	40.3	0.92	0.87	41.2
			2	7	12.5	12.5	0.68	0.66	13.2
			2	14	0.97	0.96	0.38	0.38	1.3

作物名 【栽培形態】 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)				
					シフルメトフェン		B-1		合計値
					最高値	平均値	最高値	平均値	
モロヘイヤ 【施設】 (茎葉) 2010年度	1	600	2 2 2 2	1 3 7 14	54.9 48.2 19.3 5.46	53.4 47.5 19.1 5.42	5.03 4.63 3.17 2.35	4.96 4.49 3.15 2.26	58.4 52.0 22.3 7.7
みょうが 【施設】 (花穂) 2008年度	2	600~800	2 2 2	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.03 <0.03 <0.03	<0.03 <0.03 <0.03	<0.04 <0.04 <0.04
温州みかん 【施設】 (果肉) 2003年度	2	1,000~ 2,000	2 2 2	1 7 14	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	<0.12 <0.12 <0.12	<0.12 <0.12 <0.12	<0.17 <0.17 <0.17
温州みかん 【施設】 (果皮) 2003年度	2	1,000~ 2,000	2 2 2	1 7 14	10.8 6.49 7.57	6.53 5.28 4.91	<0.50 <0.50 <0.50	<0.31 <0.31 <0.31	6.85 5.60 5.22
夏みかん 【露地】 (果実) 2003年度	2	1,000~ 2,800	2 2 2 2 2	1 7 14 28 45 60	2.22 1.93 1.45 0.66 0.43 0.22	1.29 1.04 0.77 0.42 0.26 0.16	<0.12 <0.12 <0.12 0.12 0.16 0.21	<0.12 <0.12 <0.12 0.12* 0.14* 0.15*	1.41 1.16 0.90 0.54 0.39 0.31
夏みかん 【施設】 (果実) 2003年度	2	1,000~ 2,800	2 2 2 2 2	1 7 14 28 45 60	1.99 1.92 1.03 0.40 0.29 0.31	1.14 1.02 0.58 0.24 0.19 0.20	<0.12 <0.12 <0.12 <0.12 <0.12 <0.12	<0.12 <0.12 <0.12 <0.12 <0.12 <0.12	1.26 1.14 0.70 0.30 0.36 0.32
すだち 【露地】 (果実) 2003年度	1	1,000	2 2 2 2	1 7 14 28	4.24 3.39 2.27 0.42	4.14 3.25 2.19 0.40	<0.12 <0.12 <0.12 <0.12	<0.12 <0.12 <0.12 <0.12	4.26 3.58 3.15 1.20
かぼす 【露地】 (果実) 2003年度	1	1,000	2 2 2 2	1 7 14 28	3.14 1.22 1.49 0.71	3.10 1.12 1.35 0.68	<0.12 <0.12 <0.12 <0.12	<0.12 <0.12 <0.12 <0.12	3.22 1.24 1.47 0.80
りんご 【露地】 (果実) 2003年度	2	70	2 2 2 2	1 7 14 28	0.96 0.64 0.30 0.17	0.67 0.41 0.18 0.12*	<0.12 <0.12 <0.12 <0.12	<0.12 <0.12 <0.12 <0.12	0.79 0.53 0.30 0.24*
なし 【露地】 (果実) 2003年度	2	700~800	2 2 2 2	1 7 14 28	0.96 0.68 0.44 0.21	0.58 0.40 0.18 0.12	<0.12 <0.12 <0.12 0.14	<0.12 <0.12 <0.12 0.12*	0.70 0.52 0.30 0.25

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)				合計値
					シフルメトフェン		B-1		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
びわ [露地、有袋] (果実) 2007年度	2	800~1,000	2	1	0.07	0.06	0.05	0.04*	0.11
			2	7	0.03	0.03	0.05	0.04*	0.08
			2	14	0.03	0.03	0.07	0.05*	0.10
もも [露地] (果肉) 2003年度	2	800	2	1	<0.05	<0.05	<0.12	<0.12	<0.17
			2	7	<0.05	<0.05	<0.12	<0.12	<0.17
			2	14	<0.05	<0.05	<0.12	<0.12	<0.17
			2	28	<0.05	<0.05	<0.12	<0.12	<0.17
もも [露地] (果肉) 2003年度	2	700	2	1	<0.05	<0.05	<0.12	<0.12	<0.17
			2	7	<0.05	<0.05	<0.12	<0.12	<0.17
			2	22	<0.05	<0.05	<0.12	<0.12	<0.17
			2	28	<0.05	<0.05	<0.12	<0.12	<0.17
もも [露地] (果皮) 2003年度	2	800	2	1	11.3	8.73	1.60	1.40	10.2
			2	7	9.50	6.03	3.80	2.78	8.80
			2	14	5.80	3.70	1.40	1.00	4.70
			2	28	8.70	6.00	1.90	1.23	7.25
もも [露地] (果皮) 2003年度	2	700	2	1	27.5	21.0	1.40	1.23	22.1
			2	7	21.5	13.9	0.70	0.60	14.5
			2	22	5.60	4.83	0.70	0.53	5.40
			2	28	1.90	2.60	2.10	1.15	3.75
ネクタリン [露地] (果実) 2006年度	2	600~800	2	1	0.92	0.84	<0.12	<0.12	1.0
			2	7	0.54	0.44	<0.12	<0.12	0.6
			2	14	0.39	0.35	0.19	0.16*	0.6
すもも [露地] (果実) 2006年度	2	600~1,000	2	1	0.37	0.20*	<0.12	<0.12	0.4*
			2	7	<0.05	<0.05	0.14	0.12*	0.2*
			2	14	<0.05	<0.05	0.24	0.17*	0.2*
うめ [露地] (果実) 2006年度	2	600	2	1	3.80	2.42	<0.12	<0.12	2.6
			2	7	2.40	1.77	<0.12	<0.12	1.8
			2	14	2.72	1.42	<0.12	<0.12	1.6
おうとう [施設] (果実) 2003年度	2	800~1,000	2	1	1.96	1.79	0.21	0.14*	1.93
			2	7	3.86	2.26	0.40	0.26	2.52
			2	14	1.87	1.60	0.40	0.31	1.92
			2	28	0.87	0.56	0.16	0.14*	0.69
いちご [施設] (果実) 2003年度	2	400	2	1	1.00	0.89	0.19	0.13*	1.02
			2	7	0.67	0.40	0.24	0.15*	0.55
			2	14	0.38	0.25	0.21	0.15*	0.40
			2	28	0.27	0.11	0.28	0.17*	0.28
ぶどう [施設] (果実) 2008年度	2	600	2	1	0.51	0.35	0.07	0.09*	0.43
			2	7	1.41	0.77	0.19	0.11*	0.90
			2	14	0.52	0.37	0.14	0.11*	0.47

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)				
					シフルメトフェン		B-1		合計値
					最高値	平均値	最高値	平均値	
いちじく [露地] (果実) 2007年度	2	600~1,000	2	1	0.98	0.94	0.14	0.12	1.05
			2	7	0.29	0.22	0.14	0.10	0.32
			2	14	0.19	0.12	0.12	0.08	0.21
茶 [露地] (荒茶) 2003年度	2	800	2	7	10.0	5.38	4.7	3.73	8.98
			2	14	3.00	1.15*	3.1	1.96	3.12
			2	21	<0.50	<0.50	<1.20	<1.20	<1.70
			2	28	<0.50	<0.50	<1.20	<1.20	<1.70
茶 [露地] (浸出液) 2003年度	2	800	2	7	<0.50	<0.50	<1.20	<1.20	<1.70
			2	14	<0.50	<0.50	<1.20	<1.20	<1.70
			2	21	<0.50	<0.50	<1.20	<1.20	<1.70
			2	28	<0.50	<0.50	<1.20	<1.20	<1.70

注) ・散布には20%フロアブル剤を使用した。

- ・一部に検出限界以下を含むデータの平均を計算する場合は検出限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。
- ・すべ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：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3kg)		小児（1～6歳） (体重：15.8kg)		妊婦 (体重：55.6kg)		高齢者(65歳以上) (体重：54.2kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
その他のきく科 野菜	17.3	0.4	6.92	0.1	1.73	0.5	8.65	0.7	12.1
ピーマン	2.91	4.4	12.8	2	5.82	1.9	5.53	3.7	10.8
ナス	0.9	4.0	3.60	0.9	0.81	3.3	2.97	5.7	5.13
きゅうり	0.78	16.3	12.7	8.2	6.40	10.1	7.88	16.6	13.0
スイカ	0.17	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02
メロン	0.22	0.4	0.09	0.3	0.07	0.1	0.02	0.3	0.07
その他のうり科 野菜	0.3	0.5	0.15	0.1	0.03	2.3	0.69	0.7	0.21
その他の野菜	58.4	12.6	736	9.7	566	9.6	561	12.2	712
みかん	0.17	41.6	7.07	35.4	6.02	45.8	7.79	42.6	7.24
なつみかん	1.41	0.1	0.14	0.1	0.14	0.1	0.14	0.1	0.14
その他のかんきつ	4.26	0.4	1.70	0.1	0.43	0.1	0.43	0.6	2.56
りんご	0.79	35.3	27.9	36.2	28.6	30.0	23.7	35.6	28.1
日本なし	0.70	5.1	3.57	4.4	3.08	5.3	3.71	5.1	3.57
びわ	0.11	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
もも	0.17	0.5	0.09	0.7	0.12	4	0.68	0.1	0.02
ネクタリン	1.0	0.1	0.10	0.1	0.10	0.1	0.10	0.1	0.10
すもも	0.4	0.2	0.08	0.1	0.04	1.4	0.56	0.2	0.08
ウメ	2.6	1.1	2.86	0.3	0.78	1.4	3.64	1.6	4.16
おうとう	2.52	0.1	0.25	0.1	0.25	0.1	0.25	0.1	0.25
イチゴ	1.02	0.3	0.31	0.4	0.41	0.1	0.10	0.1	0.10
ブドウ	1.6	5.8	9.28	4.4	7.04	1.6	2.56	3.8	6.08
その他の果実	1.05	3.9	4.10	5.9	6.20	1.4	1.47	1.7	1.79
茶	8.98	3.0	26.9	1.4	12.6	3.5	31.4	4.3	38.6
みかんの皮	6.85	0.1	0.69	0.1	0.69	0.1	0.69	0.1	0.69
合計			857		648		664		847

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

・ff：平成10～12年の国民栄養調査(参照50～52)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)

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

・やまのいも及びみょうがは、全データが定量限界未満であったため摂取量の計算はしていない。

・その他のきく科野菜は食用ぎく、その他のうり科野菜はとうがん、その他の野菜はモロヘイヤ、その他のかんきつはすだち、その他の果実はいちじくの残留値を用いた。

<参照>

- 1 農薬抄録シフルメトフェン：大塚化学株式会社、2005年、一部公表
- 2 シフルメトフェンのラットにおける体内運命試験（単回投与）（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2004年、未公表
- 3 シフルメトフェンのラットにおける体内運命試験（代謝物の定量及び同定）（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2004年、未公表
- 4 シフルメトフェンのみかんにおける代謝運命試験（GLP 対応）：GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2004年、未公表
- 5 シフルメトフェンのなすにおける代謝運命試験（GLP 対応）：PTRL West 社、2004年、未公表
- 6 シフルメトフェンのりんごにおける代謝運命試験（GLP 対応）：PTRL West 社、2004年、未公表
- 7 シフルメトフェンの好氣的土壌代謝試験（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社、2004年、未公表
- 8 シフルメトフェンの土壌吸着性試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2004年、未公表
- 9 シフルメトフェンの加水分解運命試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2004年、未公表
- 10 シフルメトフェンの加水分解試験（緩衝液）（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社、2004年、未公表
- 11 シフルメトフェンの水中光分解運命試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2004年、未公表
- 12 土壌残留試験成績：大塚化学株式会社、2003-2004年、未公表
- 13 作物残留試験成績：大塚化学株式会社、2003年、未公表
- 14 シフルメトフェンの生体の機能に及ぼす影響（GLP 対応）：パナファーム・ラボラトリーズ、2003年、未公表
- 15 シフルメトフェンのラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社、2003年、未公表
- 16 シフルメトフェンのラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社、2003年、未公表
- 17 シフルメトフェンのラットを用いた急性吸入毒性試験（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社、2003年、未公表
- 18 代謝物 B-1 のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：ノートックス社、2004年、未公表
- 19 混在物 AB-13 のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：ノートックス社、2004年、未公表
- 20 代謝物 AB-6 のマウスにおける急性経口毒性試験：大塚化学株式会社、2004年、未公表

- 21 混在物 AB-7 のマウスにおける急性経口毒性試験：大塚化学株式会社、2004 年、未公表
- 22 混在物 AB-8 のマウスにおける急性経口毒性試験：大塚化学株式会社、2004 年、未公表
- 23 混在物 AB-11 のマウスにおける急性経口毒性試験：大塚化学株式会社、2004 年、未公表
- 24 混在物 AB-12 のマウスにおける急性経口毒性試験：大塚化学株式会社、2004 年、未公表
- 25 シフルメトフェンのウサギを用いた眼刺激性試験（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社、2005 年、未公表
- 26 シフルメトフェンのウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：ハンティンドンライフサイエンス社、2005 年、未公表
- 27 シフルメトフェンのモルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：ノートックス社、2003 年、未公表
- 28 シフルメトフェンのラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2004 年、未公表
- 29 シフルメトフェンのマウスにおける 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2004 年、未公表
- 30 シフルメトフェンのビーグル犬を用いた 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：株式会社ボゾリサーチセンター、2003 年、未公表
- 31 シフルメトフェンのイヌを用いた 52 週間の強制経口投与による慢性毒性試験（GLP 対応）：株式会社ボゾリサーチセンター、2004 年、未公表
- 32 シフルメトフェンのラットを用いた 1 年間の混餌投与による慢性毒性試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2004 年、未公表
- 33 シフルメトフェンのラットを用いた 2 年間の混餌投与による発がん性試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2004 年、未公表
- 34 シフルメトフェンのマウスを用いた発がん性試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2004 年、未公表
- 35 シフルメトフェンのラットの用いた繁殖毒性試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2004 年、未公表
- 36 シフルメトフェンのラットを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2004 年、未公表
- 37 シフルメトフェンのウサギを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：アーガスリサーチ社、2003 年、未公表
- 38 シフルメトフェンの細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2001 年、未公表
- 39 シフルメトフェンのチャイニーズハムスターの CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2003 年、未公表

- 40 シフルメトフェンのマウスを用いた小核試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2003 年、未公表
- 41 代謝物 B-1 の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：ノートックス社、2004 年、未公表
- 42 代謝物 AB-6 の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：ノートックス社、2004 年、未公表
- 43 代謝物 AB-7 の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：ノートックス社、2004 年、未公表
- 44 混在物 AB-13 の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：ノートックス社、2004 年、未公表
- 45 混在物 AB-8 の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：大塚化学株式会社、2004 年、未公表
- 46 混在物 AB-11 の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：大塚化学株式会社、2004 年、未公表
- 47 混在物 AB-12 の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：大塚化学株式会社、2004 年、未公表
- 48 雌ラットを用いた 2 週間反復経口投与毒性試験および 2 週間回復試験：大塚化学株式会社、2005 年、未発表
- 49 食品健康影響評価について（平成 17 年 10 月 21 日付け厚生労働省発食安第 1021004 号）
- 50 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000 年
- 51 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001 年
- 52 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002 年
- 53 シフルメトフェンの食品健康影響評価に係る追加資料要求について：追加資料要求事項に対する回答書：大塚化学株式会社、2006 年、未公表
- 54 ラットにおける毒性発現機序に関する研究：財団法人残留農薬研究所、2006 年、未公表
- 55 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 19 年 4 月 19 日付け府食第 390 号）
- 56 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生労働省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年厚生労働省告示第 347 号）
- 57 食品健康影響評価について（平成 21 年 6 月 8 日付け厚生労働省発食安第 0608002 号）
- 58 農薬抄録シフルメトフェン（殺虫剤）（平成 21 年 4 月 7 日改訂）：大塚化学株式会社、2009 年、一部公表

- 59 シフルメトフェンの作物残留試験成績：大塚化学株式会社、2008年、未公表
- 60 食品健康影響評価の結果の通知について（平成22年1月21日付け府食第49号）
- 61 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生労働省告示第370号）の一部を改正する件（平成22年厚生労働省告示第417号）
- 62 食品健康影響評価について（平成23年10月6日付け厚生労働省発食安1006第16号）
- 63 農薬抄録シフルメトフェン（殺虫剤）（平成23年8月8日改訂）：大塚アグリテクノ株式会社、2011年、一部公表予定
- 64 シフルメトフェンの作物残留試験成績：大塚アグリテクノ株式会社、未公表