

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

## （2）1年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（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 $\alpha_3$ 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"> <li>・軟便、嘔吐 (1 例)</li> <li>・副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・副腎大型化</li> <li>・副腎間質線維化</li> <li>・精巣間質細胞腫大 (1 例) (軽度、び慢性、両側性)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・TG 減少 (有意差なし)</li> <li>・副腎絶対及び比重量増加</li> </ul>
300 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・TG 減少 (有意差なし)</li> <li>・副腎皮質細胞の微細空胞形成</li> <li>・副腎皮質細胞に大型空胞出現</li> <li>・副腎束状帯から網状帯に限局性リンパ球浸潤</li> <li>・副腎皮質細胞の変性*</li> <li>・副腎皮質に褐色色素含有マクロファージ浸潤</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・副腎大型化</li> <li>・副腎皮質細胞の微細空胞形成</li> <li>・副腎皮質細胞に大型空胞出現</li> <li>・副腎束状帯から網状帯に限局性リンパ球浸潤</li> <li>・副腎皮質細胞の変性*</li> <li>・副腎間質線維化</li> </ul>
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 <sub>1</sub> 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 F<sub>1</sub> 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の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、F<sub>1</sub> 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、F<sub>1</sub> 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、F<sub>2</sub> 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、F<sub>1</sub> 児動物では同様の変化がみられず、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 F<sub>2</sub> 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 F<sub>1</sub> 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 F<sub>2</sub> 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<sup>3</sup>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 F<sub>1</sub> 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、F<sub>1</sub> 雄: 33.2 mg/kg 体重/日)、雌で 150 ppm (P 雌: 13.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 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、F<sub>1</sub> 雄: 10.0 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 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 <sub>1</sub>		親: F <sub>1</sub> 、児: F <sub>2</sub>		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>副腎絶対及び比重量増加</li> <li>下垂体比重量増加</li> <li>副腎白色化</li> <li>副腎球状帯び慢性細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>下垂体絶対及び比重量増加</li> <li>卵巣絶対及び比重量増加</li> <li>副腎束状帯び慢性細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>包皮分離遅延</li> <li>副腎比重量増加</li> <li>副腎白色化</li> <li>副腎球状帯び慢性細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>平均発情周期延長</li> <li>下垂体比重量増加</li> <li>副腎束状帯び慢性細胞肥大</li> <li>卵巣間質細胞空胞化</li> <li>17β-エストラジオール濃度低下</li> </ul>

<sup>3</sup> 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"> <li>副腎白色化及び肥大</li> <li>副腎絶対及び比重増加</li> <li>副腎球状帯び慢性細胞肥大</li> </ul>	500 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>膈開口遅延</li> <li>副腎白色化及び肥大</li> <li>副腎絶対及び比重増加</li> <li>副腎球状帯び慢性細胞肥大</li> <li>卵胞刺激ホルモン及びプロゲステロン濃度低下</li> </ul>
	150 ppm		毒性所見なし		毒性所見なし
児動物	1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>副腎束状帯び慢性細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>副腎球状帯及び束状帯び慢性細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肛門生殖突起間距離の体重比高値</li> <li>副腎球状帯び慢性細胞肥大</li> <li>副腎白色化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>副腎白色化（有意差なし）</li> <li>副腎球状帯及び束状帯び慢性細胞肥大</li> </ul>
	500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>副腎絶対及び比重増加</li> <li>副腎球状帯び慢性細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>副腎絶対及び比重増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>副腎絶対及び比重増加</li> <li>副腎束状帯び慢性細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>副腎絶対及び比重増加</li> </ul>
	150 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

## (2) 発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、50、250 及び 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"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・右副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・副腎皮質細胞び慢性肥大</li> <li>・胎盤重量増加傾向（有意差なし）</li> </ul>	
250 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・左副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・副腎皮質細胞空胞化（有意差なし）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・胸骨分節不完全骨化の胎児を有する母動物数増加</li> </ul>
50 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

### （3）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（原体：0、50、250 及び 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"> <li>・摂餌量減少</li> <li>・体重増加量減少（有意差なし）</li> <li>・胎盤重量低下</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低体重</li> <li>・角張った舌骨翼増加</li> <li>・胸骨分節不完全骨化</li> </ul>
250 mg/kg 体重/日以上	250 mg/kg 体重/日以下	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腰椎及び剣状突起の骨化数減少</li> </ul>
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 <sup>o</sup> 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 <sup>o</sup> 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 <sup>o</sup> 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"> <li>・肝並びに副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・腎比重量増加</li> <li>・卵巣絶対及び比重量増加傾向（有意差なし）</li> <li>・副腎肥大</li> <li>・肝び慢性肝細胞肥大</li> <li>・副腎び慢性皮質細胞空胞化</li> <li>・卵巣間質細胞空胞化</li> <li>・卵巣黄体細胞空胞化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝及び腎比重量増加</li> <li>・副腎絶対及び比重量増加</li> </ul>

## （2）ラットにおける毒性発現機序に関する研究

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

\*：脂肪滴のサイズは雌より雄の方が大きい傾向にあった。

### 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。

<sup>14</sup>C 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。

<sup>14</sup>C 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 <sup>1)</sup>
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、300、1,000、 3,000 ppm	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、 1,500 ppm	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 <sub>1</sub> 雄：33.2 F <sub>1</sub> 雌：14.0	親動物 P雄：89.4 P雌：46.6 F <sub>1</sub> 雄：99.8 F <sub>1</sub> 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 <sub>1</sub> 雄：0、10.0、33.2、 99.8 F <sub>1</sub> 雌：0、14.0、49.3、 141	児動物 P雄：9.21 P雌：13.8 F <sub>1</sub> 雄：10.0 F <sub>1</sub> 雌：14.0	児動物 P雄：30.6 P雌：46.6 F <sub>1</sub> 雄：33.2 F <sub>1</sub> 雌：49.3		
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、10,000 ppm	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 <sup>1)</sup>
		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	$\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ- <i>o</i> -トルイル酸
AB-1	( <i>RS</i> )-2-(4- <i>tert</i> -ブチルフェニル)-3-オキシ-3-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ- <i>o</i> -トリル)プロピオニトリル
AB-2	( <i>RS</i> )-2-{4-[1-シアノ-2-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ- <i>o</i> -トリル)-2-オキシエチル]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-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ- <i>o</i> -トリル)プロピオニトリル
AB-6	2-メトキシエチル=( <i>RS</i> )-(4- <i>tert</i> -ブチルフェニル)-2-[( $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ- <i>o</i> -トリル)カルバモイル]アセタート
AB-7	2-メトキシエチル=( <i>RS</i> )-[4- <i>tert</i> -ブチル-2-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ- <i>o</i> -トルオイル)フェニル]シアノアセタート
AB-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-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ- <i>o</i> -トルオイル)プロピル]安息香酸
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-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ- <i>o</i> -トルオイル)安息香酸

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ACTH	副腎皮質刺激ホルモン
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) ]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT) ]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	尿素窒素
C <sub>max</sub>	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 <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	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 <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	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 ( $\mu$ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 ( $\mu$ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 ( $\mu$ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 ( $\mu$ g/人/日)
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( $\mu$ g/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