

農薬評価書

サフルフェナシル

(第2版)

2012年6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	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	4
○ 要約	5
I. 評価対象農薬の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯	7
II. 安全性に係る試験の概要	8
1. 動物体内運命試験	8
(1) ラット	8
(2) ヤギ	12
(3) ニワトリ	13
2. 植物体内運命試験	13
(1) とうもろこし	13
(2) 大豆	14
(3) 大豆 (枯凋剤使用)	15
(4) トマト	16
3. 土壌中運命試験	17
4. 水中運命試験	17
5. 土壌残留試験	17
6. 作物等残留試験	17
(1) 作物残留試験	17
(2) 畜産物残留試験	17
7. 一般薬理試験	18
8. 急性毒性試験	18
(1) 急性毒性試験 (ラット)	18
(2) 急性神経毒性試験	19
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	19

10. 亜急性毒性試験	19
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	19
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	20
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	21
(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	22
(5) 28日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	23
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(イヌ)	23
(2) 2年間慢性毒性試験/発がん併合試験(ラット)	24
(3) 18か月間発がん性試験(マウス)	25
12. 生殖発生毒性試験	26
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	26
(2) 発生毒性試験(ラット)	27
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	27
13. 遺伝毒性試験	28
Ⅲ. 食品健康影響評価	29
・別紙1: 代謝物/分解物略称	33
・別紙2: 検査値等略称	35
・別紙3: 作物残留試験成績	36
・参照	60

<審議の経緯>

－第1版関係－

2010年	8月	6日	インポートトレランス設定の要請（穀類、豆類、ぶどう及び畜産物等）
2010年	9月	9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0909第4号）、関係書類の接受（参照1～38）
2010年	9月	16日	第348回食品安全委員会（要請事項説明）
2011年	4月	19日	第7回農薬専門調査会評価第二部会
2011年	8月	10日	第75回農薬専門調査会幹事会
2011年	9月	8日	第398回食品安全委員会（報告）
2011年	9月	8日	から10月7日まで 国民からの御意見・情報の募集
2011年	10月	21日	第77回農薬専門調査会幹事会
2011年	11月	2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
2011年	11月	10日	第406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39）

－第2版関係－

2011年	9月	5日	インポートトレランス設定の要請（綿実、なたね）
2012年	1月	19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0119第1号）、関係書類の接受（参照40～42）
2012年	1月	26日	第416回食品安全委員会（要請事項説明）
2012年	6月	21日	第436回食品安全委員会（審議）
2012年	6月	22日	厚生労働大臣へ通知

<食品安全委員会委員名簿>

(2011年1月6日まで)

小泉直子（委員長）
見上 彪（委員長代理*）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

(2011年1月7日から)

小泉直子（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
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>

(2011年11月10日まで)

納屋聖人 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

浅野 哲**

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

太田敏博

小澤正吾

川合是彰

川口博明

桑形麻樹子***

小林裕子

三枝順三

佐々木有

代田真理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

永田 清

長野嘉介*

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

八田稔久

平塚 明

福井義浩

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

増村健一**

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦

吉田 緑

若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

要 約

スルホニルアミド系除草剤である「サフルフェナシル」(CAS No.372137-35-4)について、インポートトレランス設定の要請に係る各種試験成績を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、海外作物残留試験(綿実、なたね)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、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(とうもろこし、大豆等)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

試験結果から、サフルフェナシル投与による影響は、主に血液(小球性低色素性貧血)、肝臓(鉄沈着及び脂肪化等)及び脾臓(髄外造血等)に認められた。また、ラット尿検査においてウロビリノーゲン等の増加が雄にやや強く認められた。

ラットの2世代繁殖試験において、50 mg/kg 体重/日投与群の児動物で生後4日生存児数の減少等の繁殖への影響が認められた。ラットの発生毒性試験で母動物に貧血のみられる用量で、骨格奇形(肩甲骨屈曲等)が認められた。また、ウサギでは発生毒性は認められなかった。神経毒性、発がん性及び生体にとって問題となる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暴露評価対象物質をサフルフェナシル(親化合物のみ)と設定した。各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、マウスを用いた18か月間発がん性試験の0.9 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0.009mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

1. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：サフルフェナシル

英名：Saflufenacil (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：N-[2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-メチル-2,6-ジオキソ-4-トリフルオロメチル-3,6-ジヒドロ-1(2*H*)-ピリミジニル)ベンゾイル]-Nイソプロピル-Nメチルスルファמיד

英名：N-[2-chloro-4-fluoro-5-(3-methyl-2,6-dioxo-4-trifluoromethyl-3,6-dihydro-1(2*H*)-pyrimidinyl)benzoyl]-Nisopropyl-Nmethylsulfamide

CAS (No.372137-35-4)

和名：2-クロロ-5-[3,6-ジヒドロ-3-メチル-2,6-ジオキソ-4-(トリフルオロメチル)-1(2*H*)-ピリミジニル]-4-フルオロ-N[[メチル(1-メチルエチル)アミノ]スルホニル]ベンズアמיד

英名：2-chloro-5-[3,6-dihydro-3-methyl-2,6-dioxo-4-(trifluoromethyl)-1(2*H*)-pyrimidinyl]-4-fluoro-N[[methyl(1-methylethyl)amino]sulfonyl]benzamide

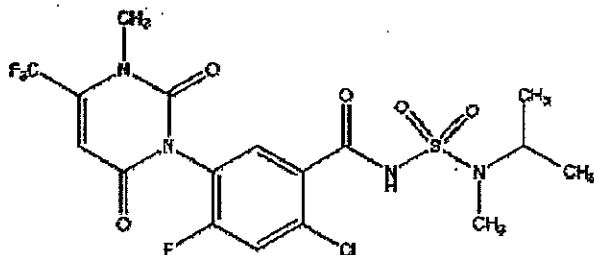
4. 分子式

$C_{17}H_{17}ClF_4N_4O_5S$

5. 分子量

500.86

6. 構造式



7. 開発の経緯

サフルフェナシルは、BASF社により開発されたスルホニルアミド系除草剤であり、プロトポルフィリノーゲンIXオキシダーゼを阻害することにより除草効果を示す。米国において登録されている。

今回、インポートトレランス設定の要請（綿実、なたね）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、サルフフェナシルのフェニル基を ^{14}C で均一に標識したものの (以下「[phe- ^{14}C]サルフフェナシル」という。)、ウラシル環 4 位炭素を ^{14}C で標識したもの (以下「[ura- ^{14}C]サルフフェナシル」という。) 並びにウラシル環の 5 位炭素及びベンズアミド-カルボニル炭素を ^{13}C で標識したもの (以下「[urb- ^{13}C]サルフフェナシル」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サルフフェナシルに換算した。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) 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 [phe- ^{14}C] サルフフェナシルに [urb- ^{13}C] サルフフェナシルを混和したものを 4 mg/kg 体重 (以下 [1. (1) ①] において「低用量」という。)、20 mg/kg 体重 (以下 [1. (1) ①] において「中用量」という。) 及び 100 mg/kg 体重 (以下 [1. (1) ①~④] において「高用量」という。) で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。血漿中薬物動態的パラメータは表 1 に示されている。

すべての用量で投与後 1 時間で C_{\max} に達した。低用量群の雄の $T_{1/2}$ (α 相) が 20.9 時間であったが、他の群では 4.9~9.1 時間で半減期に達し、排泄も速やかであった。雄ラットに多く認められる代謝物 H05 の用量依存性が関連して、雄において低用量で半減期がより長くなったものと考えられた。

血球/血漿中濃度比は 0.187(4 mg/kg 体重)~0.267(100 mg/kg 体重)で、放射能の多くは血漿に分布すると考えられた。AUC の雄/雌比は低用量及び中用量で 2.8~3.0 で、高用量で 1.5 であり、体内暴露量は雄で雌より多かった。(参照 2)

表 1 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	4		20		100	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{\max} (時間)	1	1	1	1	1	1
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	23.9	23	98.3	84.8	266	258
$T_{1/2}$ (時間) α 相	20.9	8.1	8.8	6.5	9.1	4.9
$T_{1/2}$ (時間) β 相	20.9	49.5	22.6	58.1	33.5	59.2
AUC(h \cdot $\mu\text{g/g}$)	741	247	2,130	754	4,500	3,060

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (4) ②] より胆汁及び尿中排泄率の合計は、高用量群の雌雄及び低用量群の雌で 100%を超えており、これらの投与群の吸収率は実質上 100%で

あった。低用量群の雄では少なくとも 70%が吸収された。胆汁中において、3 時間ごとに集めた胆汁中の放射能回収率が投与 30 時間以上経過後に上昇する時間帯がみられたことから、腸肝循環が示唆された。(参照 2)

② 分布

Wistar ラット (一群雌雄 3~4 匹) に[phe-¹⁴C]サフルフェナシルに [urb-¹³C]サフルフェナシルを混和したものを 5 mg/kg 体重 (以下[1. (1)②~④]において「低用量」という。) 又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

また、投与 168 時間後の組織内総残留放射能量ではいずれの用量、投与方法にかかわらず、5%TAR 以下であり残留はほとんど認められなかった。(参照 2)

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量(mg/kg 体重)	性別	T _{max} *	1/8MPC**
5	雄	胃内容物(66.2)、肝臓(34.0)、血漿(30.4)、胃(19.8)、甲状腺(9.72)、血球(8.34)、肺(8.16)、腸内容物(8.01)、腎臓(8.00)、副腎(5.98)	腸内容物(1.65)、肝臓(0.77)、血漿(0.66)、腸(0.65)、甲状腺(0.29)、肺(0.19)、腎臓(0.18)、血球(0.16)、副腎(0.13)、心臓(0.12)
	雌	胃内容物(70.2)、肝臓(38.3)、血漿(18.7)、胃(18.4)、腎臓(8.71)、腸内容物(6.52)、甲状腺(6.02)、腸(5.70)、血球(5.42)	肝臓(5.76)、腸内容物(3.39)、血漿(1.74)、腎臓(0.72)、肺(0.67)、甲状腺(0.59)、子宮(0.51)、副腎(0.49)、皮膚(0.45)、血球(0.43)
100	雄	胃内容物(1,213)、胃(422)、腸内容物(319)、肝臓(223)、血漿(222)、肺(206)、腎臓(198)、腸(130)、副腎(81.0)、甲状腺(79.3)、心臓(79.0)、血球(74.0)	腸内容物(319)、肝臓(38.1)、血漿(29.9)、腸(8.69)、腎臓(8.62)、甲状腺(8.60)、肺(8.33)、心臓(6.01)、血球(5.80)
	雌	胃内容物(3,513)、胃(484)、腸内容物(418)、肝臓(188)、血漿(182)、腸(153)、腎臓(143)、甲状腺(85.6)、肺(60.1)、子宮(54.6)、副腎(46.6)、血球(43.2)	腸内容物(44.3)、肝臓(35.6)、血漿(23.6)、甲状腺(9.54)、胃内容物(8.79)、肺(8.24)、腎臓(7.34)、子宮(7.04)、血球(6.57)、

*: 投与後 1 時間

** : 最高血中濃度 (MPC) の 1/8 の濃度になる時間を示す。高用量雌雄で 34 時間後、低用量雄で 72 時間後及び低用量雌で 24 時間後であった。

③ 代謝物同定・定量

尿及び糞中排泄試験[1. (1)④a]における尿及び糞並びに胆汁中排泄試験[1.(1)④b]における胆汁を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

また、別に、Wistar ラット (一群雌雄各 4~10 匹) に[phe-¹⁴C]サフルフェナシル又は[ura-¹⁴C]サフルフェナシルに[urb-¹³C]サフルフェナシルを混合したものを低用量又は高用量で単回投与し、24 時間ごとに採取された尿及び糞並びに投与 1

時間後 (T_{max} 時) の肝臓、腎臓、血漿及び脂肪を採取し代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中の代謝物は表 3 に示されている。

尿及び胆汁中の主要放射性成分は親化合物で、糞中の主要放射性成分は H01 であった。

血漿、肝臓、腎臓及び脂肪中の主要放射性成分は親化合物であり、低用量投与群では血漿中で 2.7~4.1% TAR、肝臓中で 16.4~25.4% TAR、腎臓中で 0.6~0.8% TAR 及び脂肪で 0.5~0.7% TAR であった。高用量投与群では血漿中で 1.6~2.5% TAR、肝臓中で 4.6~7.3% TAR、腎臓中で 0.4~0.7% TAR 及び脂肪中で 0.2~0.7% TAR であった。

サフルフェナシルの主要な代謝経路は、ウラシル環の脱メチル化、N-メチル-N-イソプロピル基のアミノ基への分解、ウラシル環が開裂したスルホニルアミド化合物の生成であると考えられた。(参照 3)

表 3 尿、糞及び胆汁中の代謝物 (%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	試料採取時間 (投与後時間)	サフルフェナシル	代謝物
[phe- ¹⁴ C] サフルフェナシル + [urb- ¹³ C] サフルフェナシル	5 単回投与	雄	尿	168	10.9	H01(5.2)、H05(4.2)、H03(2.3)、H07(1.7)、その他(1.0 未満)
			糞	96	3.8	H01(43.9)、H02+06(8.6)、H03(5.2)、H37(4.5)、H05(3.6)、H07(2.0)、その他(1.0 未満)
		雌	尿	168	88.9	H07(4.6)、H01(0.85)、H03(0.67)、H05(0.09)、その他(0.05 未満)
			糞	72	2.9	H01(2.5)、H03(1.6)、H07(1.4)、H04+08(0.97)、H02+06(0.58)、その他(0.5 未満)
	100 単回投与	雄	尿	168	36.6	H01(9.1)、H03(2.2)、H07(2.2)、H05(1.8)、その他(0.1 未満)
			糞	72	4.8	H01(23.0)、H02+06(2.9)、H03(2.4)、H37(1.8)、その他(1.0 未満)
		雌	尿	168	82.1	H07(3.6)、H01(0.47)、H03(0.05)、その他(0.01 未満)
			糞	48	3.8	H01(1.2)、H07(0.75)、H03(0.65)、H04+08(0.59)、H02+06(0.32)、その他(0.2 未満)
[phe- ¹⁴ C] サフルフェナシル + [urb- ¹³ C]	100 反復投与	雄	尿	168	48.3	H01(7.9)、H03(2.0)、H07(1.9)、H05(1.5)、その他(1.0 未満)
			糞	72	5.5	H01(18.1)、H02+06(2.4)、H03(2.1)、H04+08(1.2)、H07(1.1)、H09(1.0)、その他(1.0 未満)
		雌	尿	168	78.1	H07(2.5)、H01(1.7)、H03(0.42)、

サフル フェナシ ル			糞	48	5.2	H09(0.02)、その他(0.01 未満)
			尿	96	28.5	H01(1.6)、H04+08(1.2)、H07(1.1)、 H02+06(0.5)、H09(0.2)、その他(0.1 未満)
	100 単回投与	雄	糞	96	47.6	H01(22.3)、H02+06(2.7)、H03(2.7)、 H04+08(1.4)、H07(1.2)、その他(1.0 未満)
			尿	96	49.5	H07(0.63)、H01(0.06)、H03(0.04)、その 他 (0.04 未満)
	5 単回投与	雌	糞	72	13.4	H04+08(1.2)、H01(1.0)、H07(0.8)、 H03(0.4)、H02+06(0.1)、その他(0.1 未満)
			胆汁	48	4.8	H18(11.5)、H07(11.1)、H01(8.7)、 H20(4.1)、H19(3.1)、H02+17(2.1)、その 他 (2.0 未満)
	胆汁	6.6	H07(4.8)、H02+H17(1.7)、H19(0.8)、 H16(0.8)、H01(0.7)、H18(0.6)、その他(0.5 未満)			
	胆汁	14.5	H07(13.4)、H01(10.6)、H18(8.9)、 H20(4.6)、H02+17(4.4)、H19(3.2)、 H16(2.4)、その他(0.5 未満)			
	胆汁	11.4	H07(8.7)、H02+17(3.1)、H19(2.1)、 H16(1.7)、H20(1.4)、H18(1.1)、H01(1.1)、 その他(1.0 未満)			
	[ura- ¹⁴ C] サフル フェナシ ル + [urb- ¹³ C] サフル フェナシ ル	100 単回投与	雄	尿	96	22.2
糞				96	16.2	H01(25.7)、H02+06(3.2)、H03(2.7)、 H04+08(2.4)、その他 (1.0 未満)
雌		尿	168	53.4	H23(0.05)、H01(0.05)、H09(0.01)、その 他(0.01 未満)	
		糞	72	9.2	H01(1.3)、H04+08(0.8)、H03(0.5)、 H02+06(0.4)、その他 (0.1 未満)	

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に[phe-¹⁴C]サフルフェナシル及び[urb-¹³C]サフルフェナシルを混合したものを低用量又は高用量で単回経口投与し、又は高用量で非標識体を 14 日間の反復経口投与後に[phe-¹⁴C]サフルフェナシルを単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

投与後 168 時間までに尿及び糞中に 99%TAR 以上の放射能が体外に排泄され、その大部分は投与後 48 時間までに排泄された。

低用量及び高用量投与群で、尿及び糞中の排泄率に性差が認められ、雌で尿中排泄が多かった。反復投与による排泄率に差はなかった。(参照 2)

表4 投与後168時間の尿及び糞中排泄率(%TAR)

投与量	単回経口投与				反復経口投与	
	5 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	26.0	96.1	52.6	86.6	61.8	83.4
糞	81.2	12.8	43.3	9.82	35.8	13.4
ケージ洗液	0.56	1.34	0.69	0.8	0.58	1.69
組織	0.14	0.22	0.15	0.16	0.11	0.15
総回収率	108	110	96.8	97.3	98.2	98.6

b. 胆汁中排泄試験

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（一群雌雄各4匹）に[phe-¹⁴C]サルフフェナシル及び[urb-¹³C]サルフフェナシルを低用量又は高用量で単回経口投与し、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。

胆汁排泄率に性差が認められた。雄の排泄率が雌の2~3倍多かった。（参照2）

表5 投与後48時間の胆汁、尿及び糞中排泄率(%TAR)

投与量	5 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
胆汁	52.3	18.4	67.8	35.5
尿	21.8	90.0	51.2	83.3
糞	60.7	11.3	39.4	9.27
尿/胆汁排泄合計	74.1	108	119	119

(2) ヤギ

Bunte deutsche Edelziege 系泌乳ヤギ（雌2頭：1頭/標識体）に[phe-¹⁴C]サルフフェナシル又は[ura-¹⁴C]サルフフェナシルに[urb-¹³C]サルフフェナシルを2:1で混合したものを12 mg/kg 飼料([phe-¹⁴C]サルフフェナシル：0.54 mg/kg 体重/日、[ura-¹⁴C]サルフフェナシル：0.52 mg/kg 体重/日)を8日間強制経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

各標識体の回収率は91.7~94.3%TARであった。総回収率を100とすると、尿中に50~66%TRR、糞中に30~46%TRR 排泄され合計で96~97%TRR が排泄された。乳汁中の残留放射能は投与開始3日後に定常値(0.005~0.014%TAR)に達し、8日間プールされた乳汁中の残留放射能は0.036~0.094%TRR(0.006~0.012 µg/g)であった。尿排泄率から、少なくとも45%TRR 以上のサルフフェナシルが吸収されていると考えられた。

臓器中の残留放射能濃度は肝臓及び胆汁で最も高く0.7~1.53%TRR(0.962~3.83 µg/g)及び0.01%TRR(0.63~1.46 µg/g)で、腎臓、脂肪、筋肉の順に少なかった。最終投与23時間後の各組織中の残留量は、0.4~1.6%TRR 以下であった。

乳汁及び組織における主要放射性成分は、未変化の親化合物(26.7~81.1%TRR)で、乳汁中で0.003 µg/g、肝臓中で0.772~2.9 µg/g、腎臓中で0.096~0.122 µg/g、筋肉中で0.004~0.006 µg/g、脂肪組織で0.004~0.011 µg/g、尿中で7.01~8.12 µg/g及び糞中で0.432~0.460 µg/gであった。乳汁及び臓器中の主要な代謝物として、H10(1.7~43.1%TRR)、H04(10.0~14.2%TRR)、尿中にH01(5.2~8.8%TRR)及びH03(3.0~10%TRR)並びに糞中にH01(32.4~38.9%TRR)が認められた。

これらの代謝物はラットと同じであった。ヤギにおける代謝経路は、N-メチル-N-イソプロピルスルホニルアミド側鎖のN-脱アルキル化、ウラシル環の3-メチル基で脱メチル化及び脱アルキル化反応、並びにウラシル環の開裂であると考えられた。

(参照 4、5)

(3) ニワトリ

褐色レグホン系ニワトリ(雌 8羽/標識体)に[phe-¹⁴C]サフルフェナシル又は[ura-¹⁴C]サフルフェナシルに[urb-¹³C]サフルフェナシルを2:1で混和したものを12 mg/kg 飼料([phe-¹⁴C]サフルフェナシル: 0.83 mg/kg 体重/日、[ura-¹⁴C]サフルフェナシル: 0.84 mg/kg 体重/日)を10日間強制経口投与し、動物体内運命試験が実施された。卵は毎日2回(週末は1回)採取し、組織は最終投与23時間後にと殺し採取された。

いずれの標識体においても、総回収放射能の99%が排泄物から回収され、排泄は速やかであった。

卵中の残留放射能は0.010~0.017 µg/gであった。卵中では投与6日後に定常状態となり、蓄積性はなかった。臓器中残留放射能は、合計0.67~0.68%TRR回収された。残留放射能は胃腸管が最も多く0.255~0.324 µg/gであり、肝臓、筋肉及び脂肪に0.06~0.062 µg/g、0.011 µg/g及び0.011 µg/gであった。

親化合物は排泄物中に2.03~2.53 µg/g、卵中に0.002 µg/g、肝臓中に0.029 µg/g、筋肉中に0.005~0.006 µg/g及び脂肪組織に0.002 µg/g認められた。その他の代謝物として、排泄物及び肝臓中にH01(0.013~0.014 µg/g、20.6~24.0%TRR)、卵、筋肉及び脂肪組織中にH10(0.001~0.009 µg/g、0.9~67.6%TRR)が認められた。

ニワトリにおける代謝経路はヤギと同様であった。(参照 6、7)

2. 植物体内運命試験

(1) とうもろこし

とうもろこし(品種: Banguy)に[phe-¹⁴C]サフルフェナシル、[ura-¹⁴C]サフルフェナシル及び[urb-¹³C]サフルフェナシル並びに非標識体を混合し調製した散布液を200 g ai/haの用量で、播種後発芽前に土壌処理し、茎葉[処理42日後及び処理101日後([ura-¹⁴C]サフルフェナシル: 102日後)]、外皮、穂軸、子実及び茎葉(処理133日後)を採取して植物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布は表6に示されている。

[phe-¹⁴C]サフルフェナシル処理区では、処理 133 日後の各部位の主要成分は H34 で、外皮で 0.013 mg/kg(6.0%TRR)、穂軸で 0.003 mg/kg(16.7%TRR)、穀粒で <0.0005 mg/kg(2.0%TRR)及び茎葉で 0.012 mg/kg(12.2%TRR)であった。また、茎葉においては H34 以外に H09 が 0.012 mg/kg(12.6%TRR)及び H10 が 0.012 mg/kg(12.8%TRR)が認められた。親化合物は未検出～0.001 mg/kg(0.7%TRR)であった。

[ura-¹⁴C]サフルフェナシル処理区では、処理 133 日後のすべての試料中の主要成分は H29 (トリフルオロ酢酸) であり、外皮で 0.045 mg/kg(87.7%TRR)、穂軸で 0.010 mg/kg(66.0%TRR)、穀粒で 0.004 mg/kg(30.5%TRR)及び茎葉で 0.098 mg/kg(77.4%TRR)であった。その他の代謝物で 10%TRR を超える代謝物は認められず、処理 133 日後において親化合物は認められなかった。

すべての試料で[ura-¹⁴C]サフルフェナシル処理の残留量が[phe-¹⁴C]サフルフェナシル処理より高いのは、サフルフェナシルを土壌処理することにより、土壌で生成された H29 又は前駆物質が植物へ取り込まれることによると考えられた。

とうもろこしにおける代謝経路は、N-メチル-N-イソプロピルスルファミド側鎖の N-脱アルキル化、ウラシル環の 3-メチル基の脱メチル化及びウラシル環の加水分解による開裂であると考えられた。(参照 8)

表 6 各試料中の残留放射能分布

標識体	処理後 日数(日)	試料	溶媒可溶性		抽出残渣	
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[phe- ¹⁴ C] サフル フェナシ ル	42	茎葉	0.016	86.2	0.002	13.8
	101	茎葉	0.022	77.2	0.007	22.8
	133	外皮	0.164	76.2	0.051	23.8
	133	穂軸	0.003	19.2	0.013	80.8
	133	穀粒	0.004	18.4	0.017	81.6
	133	茎葉	0.08	83.2	0.016	16.8
[ura- ¹⁴ C] サフル フェナシ ル	42	茎葉	0.038	96.0	0.002	4.0
	102	茎葉	0.141	94.8	0.008	5.2
	133	外皮	0.213	94.3	0.013	5.7
	133	穂軸	0.050	77.4	0.015	22.6
	133	穀粒	0.029	60.1	0.019	39.9
	133	茎葉	0.533	96.4	0.020	3.6

(2) 大豆

ファイトトロン内で栽培容器に播種された大豆(品種:Pioneer 9091)に[phe-¹⁴C]サフルフェナシル又は[ura-¹⁴C]サフルフェナシルを 150 g ai/ha の用量で播種直後に土壌処理し、処理 39/40 日後の青刈り茎葉並びに処理 95 日後の子実、さや及び茎葉を採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布は表 7 に示されている。

[phe-¹⁴C]サフルフェナシル処理区では、処理 95 日後の各部位の主要成分は、子実では H10/H36¹で 0.006 mg/kg(14.5%TRR)、さやは H35 及び H10/H36 で、それぞれ 0.023 mg/kg(12.9%TRR)及び 0.022 mg/kg(12.3%TRR)、茎葉は H11、H35 及び H10/H36 で、それぞれ 0.107 mg/kg(24.9%TRR)、0.067 mg/kg(15.6%TRR)及び 0.049 mg/kg(11.5%TRR)であった。各試料中の親化合物は 0.001 mg/kg~0.011 mg/kg(2.3~2.5%TRR)であった。

[ura-¹⁴C]サフルフェナシル処理区では、主要成分は H29 であり、処理 95 日後の子実で 0.033 mg/kg(65.4%TRR)、さやで 0.428 mg/kg(92.4%TRR)及び茎葉で 0.187 mg/kg(69.2%TRR)であった。その他、10%TRR を超える代謝物として茎葉で H11 が 0.172 mg/kg(14.6%TRR)認められた。親化合物は 0.002~0.034 mg/kg(0.8~4.0%TRR)であった。

大豆における代謝経路は、N-メチル-N-イソプロピルスルファミド側鎖の N-メチル基の N-脱メチル化により H01 を生成、ウラシル環の 3-メチル基の脱メチル化が起こり H02 が生成され、これら両化合物の脱アルキル化反応で H11 が生成された。また、H01 又は H11 のウラシル環が開裂し H35 及び H29 を生成すると考えられた。(参照 9)

表 7 各試料中の放射能分布

標識体	処理後日数(日)	試料	溶媒可溶性		抽出残渣	
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[phe- ¹⁴ C] サフルフェ ナシル	39	青刈り 茎葉	0.074	91.8	0.007	8.2
	95	子実	0.023	59.7	0.015	40.3
	95	さや	0.111	62.0	0.068	38.0
	95	茎葉	0.369	85.4	0.063	14.6
[ura- ¹⁴ C]サ フルフェナ シル	40	青刈り 茎葉	0.376	98.2	0.007	1.8
	95	子実	0.180	81.2	0.042	18.8
	95	さや	1.61	79.0	0.426	21.0
	95	茎葉	1.14	96.1	0.046	3.9

(3) 大豆 (枯凋剤使用)

ファイトロン内で栽培された大豆 (品種: Pioneer) に [ura-¹⁴C]サフルフェナシルを 100 g ai/ha の用量で BBCH 生育段階 87~89 (成熟期) に全面茎葉処理し、処理 7 日後に茎、さや、子実及び葉を採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布は表 8 に示されている。

主要代謝物としてすべての部位から、H02 が 0.011~2.716 mg/kg(6.2~26.3%TRR)及び H11 が 0.004~0.952 mg/kg(2.9~10.9%TRR)認められ、さや及び

¹ : 両代謝物は HPLC では分離しなかったが、LC/MS/MS により同定された。

葉から H01 が 0.048~2.44 mg/kg (2.6~13.6%TRR)及び H03 が 0.010~1.59 mg/kg(0.6~8.9%TRR)認められた。親化合物 0.011~11.4 mg/kg(26.1~76.4%TRR)もすべての部位に認められた。

発芽前土壌処理で認められた H29 は認められなかった。

サフルフェナシルを枯凋剤として使用した場合の大豆における代謝経路は、ウラシル環の 3 位メチル基の脱メチル化による H02 の生成、N-メチル-N-イソプロピルスルファミド側鎖の N-脱メチル化による H01 の生成及び両部位の脱メチル化による H11 の生成、又は N-脱イソプロピルによる H03 の生成 (葉及びさやのみ) と考えられた。(参照 10)

表 8 各試料中の放射能分布

試料	溶媒可溶性		抽出残渣	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
茎	0.405	96.7	0.014	3.3
さや	1.67	89.7	0.191	10.3
子実	0.032	75.6	0.010	24.4
葉	17.5	97.6	0.426	2.4

(4) トマト

トマト (品種 : Golden Koenigin) に [phe-¹⁴C]サフルフェナシル又は [ura-¹⁴C]サフルフェナシルを 100 g ai/ha の用量で移植前に 1 回土壌処理し、処理 68 日後に青刈り茎葉並びに処理 113 日後に茎葉及び果実を採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布は表 9 に示されている。

[phe-¹⁴C]サフルフェナシル処理区の処理 113 日後における茎葉の主要成分は親化合物で 0.012~0.026 mg/kg(10.9~28.6%TRR)、H07 及び H01 がそれぞれ 0.013 mg/kg(14.1%TRR)及び 0.011 mg/kg(12.6%TRR)認められた。

処理 113 日後における果実中には微量の親化合物 0.0005 mg/kg 未満 (0.7%TRR) と糖類 (主としてフルクトース) 0.008 mg/kg(52.9%TRR)が認められた。

[ura-¹⁴C]サフルフェナシル処理区の茎葉の主要成分は H29 で 0.016~0.025 mg/kg(51.7~82.2%TRR)、親化合物は 0.006~0.012 mg/kg(4.8~8.5%TRR)であった。果実においては、主要成分は H29 で 0.004 mg/kg(48.6%TRR)及び糖類 (主としてフルクトース) 0.012 mg/kg(33.7%TRR)であり、親化合物は認められなかった。

トマトにおける代謝経路は、N-メチル-N-イソプロピルスルファミド側鎖の N-脱アルキル化、ウラシル環の 3-メチル基の脱メチル化及びウラシル環の加水分解による開裂であると考えられた。(参照 11)

表 9 各試料中の放射能分布

標識体	処理後日数(日)	試料	溶媒可溶性		抽出残渣	
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[phe- ¹⁴ C]サフルフェナシル	68	青刈り 茎葉	0.093	104	0.011	12.1
	113	収穫時 茎葉	0.091	80.5	0.017	15.3
	113	果実	0.010	68.1	0.005	32.2
[ura- ¹⁴ C]サフルフェナシル	68	青刈り 茎葉	0.135	102.5	0.008	6.4
	113	収穫時 茎葉	0.122	88.8	0.018	13.0
	113	果実	0.031	85.0	0.004	11.8

3. 土壌中運命試験

参照した資料に記載がなかった。

4. 水中運命試験

参照した資料に記載がなかった。

5. 土壌残留試験

参照した資料に記載がなかった。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

海外において、大豆、オレンジ、稲等を用いてサフルフェナシル、H11 及び H35 を分析対象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。サフルフェナシルの最大残留量は、可食部では散布 7 日後に収穫されたヒマワリ種子の 0.505 mg/kg であった。H11 は散布 14 日後のヒマワリ種子の 0.335 mg/kg、H35 は散布 14 日後のヒマワリ種子の 0.059 mg/kg であった。(参照 12)

(2) 畜産物残留試験

泌乳乳牛(品種: Friesian/cross、一群 3 頭、消失試験 2 頭)にサフルフェナシルを 0、0.0033、0.0094 及び 0.032 mg/kg 体重/日(飼料中濃度の 0、0.76、2.46 及び 8.70 倍相当)となるよう餌に添加して 1 日 2 回、28~29 日間投与して、サフルフェナシルを分析対象とした畜産動物残留試験が実施された。

消失試験群の 2 頭は 28 日間投与後、2 又は 7 日間飼育した。乳汁は毎日 2 回搾乳され、最終投与後又は消失期間経過後にと殺し、脂肪、筋肉、肝臓及び腎臓を採取して試料とした。

各臓器中の残留放射能濃度は表 10 に示されている。

乳汁、スキムミルク及びクリームすべての試料でサフルフェナシルは定量限界未満であった。消失試験群において、肝臓及び腎臓中の残留放射能は最終投与後速やかに減少した。(参照 13)

表 10 各臓器中の残留放射能濃度

投与量 (mg/kg 体重/日)	試料	試料採取日	残留値 (µg/g)
0.0033	肝臓	最終投与後	0.17~0.21
	腎臓		<0.01
	脂肪		
	筋肉		
0.0094	肝臓	最終投与後	0.67~0.88
	腎臓		0.02
	脂肪		<0.01
	筋肉		
0.0326	肝臓	最終投与後	2.09~3.49
	腎臓		0.03~0.04
	脂肪		<0.01
	筋肉		
0.0326 消失期間：2日	肝臓	最終投与後	1.66
0.0326 消失期間：7日	腎臓		0.03
	肝臓		0.03
	腎臓		<0.01

7. 一般薬理試験

参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験 (ラット)

サフルフェナシル原体の急性毒性試験が実施された。結果は表 11 に示されている。(参照 14~16)

表 11 急性毒性試験概要

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 6 匹	/		>2,000 症状及び死亡例なし
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		雌雄：蹲り姿勢、立毛、呼吸 促迫及び被毛汚染 死亡例なし
		>5.3	>5.3	

*：経口投与及び経皮投与試験の溶媒は0.5%CMC蒸留水溶液を用いた。

／：試験を実施せず

(2) 急性神経毒性試験

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、125、500 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒：0.5%CMC 含有水）投与による急性神経毒性試験が実施された。

投与 14 日後まで、体重変化、摂餌量、FOB、肉眼的病理検査、臓器重量及び病理組織学的検査において検体投与による毒性所見は認められなかった。

自発運動量の測定において、2,000 mg/kg 体重投与群の雄で投与 0 日後の運動量が有意に減少したが、FOB の変化を伴わず雄のみに認められ、神経組織学的変化も認められないことから、軽度な一時的全身毒性を反映していると考えられた。

本試験において、一般毒性に関する無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 17）

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性が認められた。皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施され、Maximization 法において感作性は陰性であった。（参照 18～21）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与〔原体：0、50、150、450（雄のみ）、1,350 及び 4,050 ppm（雌のみ）：平均検体摂取量は表 12 参照〕投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 12 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	150 ppm	450 ppm	1,350 ppm	4,050 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.5	10.5	32.3	94.7	-
	雌	4.3	12.6	-	111	345*

*：試験 53 日に死亡又は全生存例を切迫と殺したため試験 49 日までの摂餌量。

-：該当なし

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

1,350 ppm 投与群の雄で皮膚蒼白及び立毛が、雌で肛門生殖器周囲尿汚染が認められた。4,050 ppm 投与群の全例で皮膚蒼白、立毛、肛門生殖器周囲尿汚染及び一般状態の悪化が認められ、2 例が試験開始 53 日後に死亡し、同日に 8 例は切迫と殺

された。

本試験において 450 ppm 以上投与群の雄及び 1,350 ppm 投与群の雌で小球性低色素性貧血の特徴である Hb、Ht、MCV 及び MCH の減少が認められた。したがって無毒性量は雌雄とも 150 ppm (雄: 10.5 mg/kg 体重/日、雌: 12.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 22)

表 13 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
4,050 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少及び体重増加抑制(49 日) ・摂餌量減少(49 日) ・食事効率減少(49 日)
1,350 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・自発運動量低下 ・MCHC 減少 ・WBC 増加 ・網状赤血球数増加[§] ・クロール及び T.Bil 増加 ・尿円柱増加 ・心絶対及び比重量増加² ・脾絶対及び比重量増加 ・肝髄外造血[§] ・クッパー及び小葉周辺性肝細胞鉄沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・Hb、Ht、MCV、MCH 及び MCHC 減少 ・WBC 及び PLT 増加 ・網状赤血球数増加[§] ・PT 減少 ・尿 Urob 増加 ・肝比重量増加 ・肝及び脾髄外造血
450 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少 ・TP 減少 ・Glob 減少 ・尿 Urob 及び Bil 増加 ・尿移行上皮細胞増加 ・心比重量増加 ・脾比重量増加 ・脾髄外造血 	
150 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

∕: 試験を実施せず §: 有意差はないが毒性所見と考えられた。

(2) 90 日間亜急性毒性試験(マウス)

C57BL マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 [原体: 0、15 (雄のみ)、150、450 及び 1,350 (雌のみ) ppm: 平均検体摂取量は表 14 参照] 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

² 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

表 14 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		15 ppm	50 ppm	150 ppm	450 ppm	1,350 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.6	12.5	36.7	109.1	-
	雌	-	17.6	51.8	156.7	471.2

-: 該当なし

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

本試験において 50 ppm 以上投与群の雄で MCV 及び MCH 減少、150 ppm 以上投与群の雌で Hb 及び Ht 減少が認められたので、無毒性量は雄で 15 ppm(3.6 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm(17.6 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 23)

表 15 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
1,350 ppm		
450 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ AST 及び ALP 増加 ・ K、Ca 及び Mg 増加 ・ BUN 及び T.Bil 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ PLT 増加 ・ Alb 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞脂肪化 ・ 肝リンパ球浸潤 ・ MCV 及び MCH 減少
150 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ Hb、Ht 及び MCHC 減少 ・ PLT 増加 ・ ALT 増加 ・ Glu 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ び慢性肝細胞脂肪化 ・ 肝リンパ球浸潤 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb 及び Ht 減少
50 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCV 及び MCH 減少 	50 ppm 以下毒性所見なし
15 ppm	毒性所見なし	

/: 試験を実施せず

(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、10、50 及び 150 mg/kg 体重/日）投与による 90 日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 16 に示されている。

150 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、小球性低色素性貧血がすべての検査時点で認められた。

本試験において 50 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で MCV 及び MCHC の減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 24)

表 16 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
150 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・変色便 ・体重増加抑制[§] ・食事効率低下 ・Hb、Ht 及び MCHC 減少 ・PLT 増加 ・ALP 増加 ・肝比重量増加 ・骨髓過形成（胸骨） 	<ul style="list-style-type: none"> ・変色便 ・体重増加抑制[§] ・摂餌量減少 ・食事効率低下 ・MCHC 減少 ・PLT、RBC 増加 ・Alb 減少 ・骨髓過形成（大腿骨及び胸骨）
50 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・MCV 及び MCH 減少 ・ALT、TP 及び Alb 減少 ・肝及び脾鉄沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・MCV 及び MCH 減少 ・ALP 増加 ・肝及び脾鉄沈着 ・脾髄外造血
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：有意差はないが毒性所見と判断した。

（４）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌 [0、50、250、1,000（雄のみ）及び 1,350（雌のみ）ppm：平均検体摂取量は表 17 参照] 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 17 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	250 ppm	1,000 ppm	1,350 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.3	16.6	66.2	-
	雌	3.9	18.4	-	101

-：該当なし

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

FOB では、いずれの投与群においても影響は認められなかった。

本試験において 250 ppm 投与群の雄で MCH 減少が認められ、1,350 ppm の雌で Hb、MCV 及び MCH の減少等が認められたので、無毒性量は雄で 50 ppm(3.3 mg/kg 体重/日)、雌で 250 ppm(18.4 mg/kg 体重/日)であると考えられた。

神経毒性は認められなかった。（参照 25）

表 18 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
1,350 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・生殖器周囲尿汚染 ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・Hb、MCV 及び MCH 減少 ・PLT 増加
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・生殖器尿汚染及び立毛 ・体重増加抑制 ・Hb、Ht、MCV 及び MCHC 減少 	
250 ppm 以上	・MCH 減少	250 ppm 以下
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

／：試験を実施せず

(5) 28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で Hb の有意な減少が認められた。1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄及び 300 mg/kg 体重/日投与群の雌で Urob の増加が認められたので、無毒性量は雄で 300 mg/kg 体重/日、雌で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 26）

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、5、20 及び 80 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 19 に示されている。

本試験における無毒性量は、20 mg/kg 体重/日投与群の雄で鉄沈着が、80 mg/kg 体重/日投与群の雌で MCV 及び MCH の減少等が認められたので、無毒性量は雄で 5 mg/kg 体重/日、雌で 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 27）

表 19 12 か月間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
80 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・暗褐色便 ・体重増加抑制 ・食事効率低下 ・MCV 及び MCH の減少 ・RBC 増加[§] ・APTT 減少 ・ALP 増加 ・TP 及び Alb 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・暗褐色便 ・体重増加抑制[§] ・摂餌量減少[§] ・食事効率低下 ・MCV 及び MCH の減少 ・RBC 増加 ・ALP 増加 ・TP 及び Alb 減少 ・鉄沈着（クッパー細胞及び肝細胞）
20 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・鉄沈着（クッパー細胞及び肝細胞） 	20 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

§：有意差はないが毒性所見と判断した。

(2) 2年間慢性毒性試験/発がん性併合試験（ラット）

Wistar ラット（発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹、慢性毒性試験群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌〔原体：0、20、100、250（雄のみ）、500 及び 1,000（雌のみ）ppm：平均検体摂取量は表 20 参照〕投与による 2 年間慢性毒性試験/発がん性併合試験が実施された。

表 20 2 年間慢性毒性試験/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	100 ppm	250 ppm	500 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.9	4.8	12.0	24.2	-
	雌	1.3	6.2	-	31.4	63.0

-：該当なし

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

本試験において、250 ppm 投与群の雄及び 500 ppm 投与群の雌で Ht 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm(雄：4.8 mg/kg 体重/日、雌：6.2 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 28）

表 21 2年間慢性毒性試験/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・ MCV 及び MCH 減少 ・ ALP 増加
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ Hb、MCV 及び MCH 減少 ・ ALT 増加 ・ Alb 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肛門生殖器周囲尿汚染 ・ Hb 及び Ht 減少 ・ WBC 増加 ・ ALT 増加 ・ 尿 Urob 増加
250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht 減少 ・ TP 減少 ・ 尿 Urob 増加 	
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

／：試験を実施せず

(3) 18 か月間発がん性試験（マウス）

C57BL/6NCrl マウス（発がん性群：一群雌雄各 50 匹、衛星群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌 [0、1（雄のみ）、5、25、75 及び 150（雌のみ） ppm：平均検体摂取量は表 22 参照] 投与による 18 か月発がん性試験が実施された。

表 22 18 か月発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		1 ppm	5 ppm	25 ppm	75 ppm	150 ppm	
発がん性群	平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.2	0.9	4.6	13.8	-
		雌	-	1.2	6.4	18.9	38.1

-：該当なし

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

25 ppm 投与群の雄及び 75 ppm 投与群の雌で肝セロイド沈着が認められたので、無毒性量は雄で 5 ppm(0.9 mg/kg 体重/日)、雌で 25 ppm(6.4 mg/kg 体重/日)と考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 29）

表 23 18 か月発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
150 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ 糞中及び肝臓ポルフィリン増加
75 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ 小葉中心性肝細胞巨大核 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝セロイド沈着
25 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝セロイド沈着 	25 ppm 以下
5 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

／：試験を実施せず

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 25 匹) を用いた 0、5、15 及び 50 mg/kg 体重/日となるように混餌投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

50 mg/kg 体重/日投与群の P 雌において、妊娠期間が有意に延長 (22.2 日) したが、背景データの範囲内 (21.5~22.3 日) であった。

本試験において親動物では 15 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で Hb、Ht 及び MCV の減少が、50 mg/kg 体重/日投与群の雌で摂餌量減少等が認められ、児動物では 50 mg/kg 体重/日投与群で生後 4 日生存率の低下等が認められたので、無毒性量は、親動物の雄で 5 mg/kg 体重/日 (P 及び F₁ とも 4.7 mg/kg 体重/日)、雌で 15 mg/kg 体重/日 (P : 14.3 mg/kg 体重/日、F₁ : 14.5 mg/kg 体重/日) で、児動物では雌雄とも 15 mg/kg 体重/日 (P 雄 : 14.2 mg/kg 体重/日、P 雌 : 14.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 14.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 14.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。50 mg/kg 体重/日投与群の児動物で生後 4 日生存児数の減少等が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 15 mg/kg 体重/日 (P 雄 : 14.2 mg/kg 体重/日、P 雌 : 14.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 14.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 14.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 30)

表 24 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	50 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> 摂餌量減少 MCH 及び MCHC 減少 TP、Alb、Glob 及び TG 減少 脾絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 摂餌量減少 Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少 	<ul style="list-style-type: none"> 摂餌量減少 体重増加抑制 MCHC 減少 Glob 及び TG 減少 T.Bil 増加 脾絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 摂餌量減少 体重増加抑制 Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少
	15 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> Hb、Ht 及び MCV 減少 	15 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少 TP 及び Alb 減少 	15 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
	5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし		毒性所見なし	
児動物	50 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> 生後 4 日生存率低下 体重増加抑制 有核赤血球増加 		<ul style="list-style-type: none"> 生後 4 日生存児数低下 体重増加抑制 Hb 及び Ht の減少 (雌のみ) 有核赤血球増加 肝臓又は腸黄変 	
	15 mg/kg 体重/日以下	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、5、20 及び 60 mg/kg 体重/日、溶媒: 1.0%CMC) 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 25 に示されている。

本試験において、20 mg/kg 体重/日投与群の母動物で Ht 及び Hb 減少が、胎児で骨格奇形 (肩甲骨屈曲) の増加等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 31)

表 25 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
60 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> 被毛の尿汚染 Hb、MCV 及び MCH 減少 肝ポルフィリン濃度増加 	<ul style="list-style-type: none"> 体重減少 骨格奇形 (上腕骨肥厚) 骨格変異 (上後頭骨孔、胸骨分節異常)、骨化遅延 (鼻骨不完全骨化、胸椎中心不完全骨化、胸骨分節不完全骨化)
20 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> Ht 及び Hb 減少[§] 肝ポルフィリン濃度増加 	<ul style="list-style-type: none"> 体重減少 骨格奇形 (肩甲骨屈曲[§]) 骨格変異 (波状肋骨)、骨化遅延 (鼻骨不完全骨化)
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]: 有意差はないが毒性所見と判断した。

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

Himalayan ウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (原体: 0、50、200 及び 600 mg/kg 体重/日) 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 26 に示されている。

肝ポルフィリン濃度の増加が認められたが、肝毒性及び関連する変化は認められなかったため、毒性所見とは判断しなかった。

本試験において、600 mg/kg 体重/日投与群の母動物で死亡、流産等が認められたため、無毒性量は、母動物で 200 mg/kg 体重/日で、児動物で本試験最高用量の 600 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 32)

表 26 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
600 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡又は切迫と殺 ・流産 ・摂餌量減少 ・尿変色、無尿、脱糞なし/減少、側臥位、一般状態不良及び床敷き血液[#] ・腎/肝蒼白、腸糞なし、暗褐色液充滿膀胱拡張、空胃[#] 	600 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
200 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

[#]：死亡又はと殺前の所見。

1.3. 遺伝毒性試験

サルフエナシル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卵巣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（V79）細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスを用いた *in vivo* 小核試験及びラットを用いた *in vivo* 不定期 DNA 合成試験が実施された。

結果は表 27 に示されており、チャイニーズハムスター肺由来（V79）細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系存在下に 4 時間処理 24 時間培養により 3,000µg/mL 以上で弱い構造的染色体異常が認められた。しかし限界用量まで試験されたマウスの骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験及び不定期 DNA 合成試験において陰性であったことから、サルフエナシルに生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 33～37）

表 27 遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	55～5,500 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 細胞) (<i>Hprt</i> 遺伝子)	313～5,000 µg/mL (+/-S9)	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 (V79)	①：625～5,000 µg/mL (+/-S9) ②：250～2,000 µg/mL (-S9) ③：2,000～5,000 µg/mL (+S9)	陽性
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雄各 5 匹)	500～2,000 mg/kg 体重(強制経口投与) (投与 24、48 時間後に採取)	陰性
	不定期 DNA 合成試験	Wistar ラット (肝細胞) (一群雄 3 匹)	1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (強制経口投与)	陰性

III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「サルフエナシル」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、海外作物残留試験（綿実、なたね）が新たに提出された。

^{14}C で標識されたサルフエナシルのラットを用いた動物体内運命試験の結果、サルフエナシルは投与後 1 時間で T_{\max} に達し、サルフエナシルの吸収率は少なくとも 70% で、排泄は速やかであった。尿及び糞中の主要成分は親化合物で、排泄割合には雌雄差が認められた。主要代謝物は H01(0.05~43.9% TAR) で、雌の尿中には H07(0.63~4.6% TAR) も多く認められた。

^{14}C で標識されたサルフエナシルの畜産物を用いた動物体内運命試験の結果、ヤギにおいて乳汁中の残留放射エネルギーは 0.036~0.094% TRR(0.006~0.012) $\mu\text{g/g}$ 、肝臓中に 0.7~1.53% TRR (0.962~3.83 $\mu\text{g/g}$)、認められた。主要残留成分は親化合物(26.7~81.1% TRR)、H10(1.7~43.1% TRR)及び H04(10.0~14.2% TRR)であった。ニワトリでは、卵中の残留放射エネルギーは 0.010~0.017 $\mu\text{g/g}$ で卵中の主要成分は親化合物及び H10(51.6~67.7% TRR) であった。

^{14}C で標識されたサルフエナシルを用いた植物体内運命試験の結果、枯凋処理を除き親化合物の残留はいずれも微量であった。代謝物として大豆における除草剤処理の子実では H10/H36 が 14.5% TRR、H29 が 65.4% TRR 認められた。一方、大豆の枯凋処理では H02 が 6.2~26.3% TRR 及び H11 が 2.9~10.9% TRR であった。

サルフエナシル、代謝物 H11 及び H35 を分析対象とした稲、豆類、果樹などの作物残留試験の結果、可食部での最大残留量はヒマワリ種子で検出され、サルフエナシルは、散布 7 日後に 0.505 mg/kg、H11 及び H35 は散布 14 日後にそれぞれ 0.335 mg/kg 及び 0.059 mg/kg であった。

サルフエナシルを分析対象とした乳牛を用いた畜産動物残留試験の結果、乳汁中にサルフエナシルの残留は認められず、臓器中の最大残留量は肝臓の 2.09~3.49 mg/kg (投与量は飼料中濃度の 8.7 倍相当) であった。

各種毒性試験結果から、サルフエナシル投与による影響は、主に血液（小球性低色素性貧血）、肝臓（鉄沈着及び脂肪化）及び脾臓（髄外造血等）に認められ、赤血球の小球化はラット、マウス及びイヌに共通な毒性として観察された。マウスの肝臓及び糞中においてプロトポルフィリン濃度が増加した。これらの毒性所見の多くは、サルフエナシルのプロトポルフィリノーゲンIXオキシダーゼ阻害によるポリフィリン合成阻害に起因した貧血に関連する所見と考えられた。

神経毒性、発がん性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットの 2 世代繁殖試験において、50 mg/kg 体重/日投与群の児動物で生後 4 日生存児数の減少があり、繁殖への影響が認められた。

ラットの発生毒性試験で母動物に貧血のみられる高用量投与群のみで、骨格奇形（肩甲骨屈曲等）が認められた。また、ウサギでは発生毒性は認められなかった。

植物体内運命試験の結果、可食部における各代謝物の残留濃度は低く（0.033 mg/kg 以下）、また、作物残留試験においてヒマワリの種子の一部の試験を除く農産物では

H11 及び H35 は定量限界以下であったことから農産物中の暴露評価対象物質をサフルフェナシル（親化合物のみ）と設定した。

また、畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、主要残留成分はサフルフェナシルであること、畜産動物の飼料に用いられることが想定される農産物は、サフルフェナシル及び代謝物の残留濃度が低く、畜産動物がサフルフェナシル及び代謝物に暴露される可能性は低いことから畜産物中の暴露評価対象物質についてもサフルフェナシル（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 28 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がマウスを用いた 18 か月間発がん性試験の 0.9 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 0.009 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.009 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	18 か月間発がん性試験
(動物種)	マウス
(期間)	18 か月間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.9 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 28 各試験における無毒性量等

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、50、150、450、 1,350(雄)、 4,500(雌) ppm	雄：10.5 雌：12.6	雄：32.3 雌：111	雌雄：Hb、Ht 減少 等
		雄：0、3.5、10.5、 32.3、94.7 雌：0、4.3、12.6、 111、345			
	90日間 亜急性神 経毒性試 験	0、50、250、 1,000(雄)、 1,350(雌) ppm	雄：3.3 雌：18.4	雄：16.6 雌：101	雄：MCH、MCHC 減少 雌：体重減少、摂 餌量減少等
		雄：0、3.3、16.6、 66.2 雌：0、3.9、18.4、 101			
2年間慢 性毒性試 験/発が ん併合試 験	0、20、100、 250(雄)、500、 1,000(雌) ppm	雄：4.8 雌：6.2	雄：12.0 雌：31.4	雄：Hb、Ht 減少等 雌：Hb、Ht 減少等 (発がん性は認め られない)	
	雄：0、0.9、4.8、 12.0、24.2 雌：0、1.3、6.2、 31.4、63.0				
2世代繁 殖試験	0、5、15、50	親動物 P 雄：4.7 P 雌：14.3 F ₁ 雄：4.7 F ₁ 雌：14.5	親動物 P 雄：14.2 P 雌：47.5 F ₁ 雄：14.2 F ₁ 雌：48.1	親動物：Hb、Ht、 MCV 減少等 児動物：生後4日 生存児数低下等	
	P 雄：0、4.7、14.2、 47.5 P 雌：0、4.8、14.3、 47.5 F ₁ 雄：0、4.7、14.2、 47.4 F ₁ 雌：0、4.8、14.5、 48.1	児動物 P 雄：14.2 P 雌：14.3 F ₁ 雄：14.2 F ₁ 雌：14.5 繁殖能：15 mg/kg 体重/日	児動物 P 雄：47.5 P 雌：47.5 F ₁ 雄：47.4 F ₁ 雌：48.1 繁殖能：50 mg/kg 体重/日		
	発生毒性 試験	0、5、20、60	母動物：5 胎児：5	母動物：20 胎児：20	母動物：Ht、Hb 減 少 胎児：肩甲骨屈曲、 鼻骨不完全骨化等
マウス	90日間 亜急性毒 性試験	0、15(雄)、50、150、 450、1,350(雌) ppm	雄：3.6 雌：17.6	雄：12.5 雌：51.8	雄：MCV、MCH 減少等