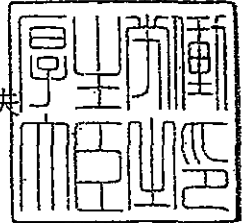


資料 1 - 2

厚生労働省発食安第0411005号
平成 1 9 年 4 月 1 1 日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 柳 澤 伯 夫



諮 問 書

食品衛生法（昭和 2 2 年法律第 2 3 3 号）第 1 1 条第 1 項の規定に基づき、下記の
事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

シフルメトフェン

平成19年5月25日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

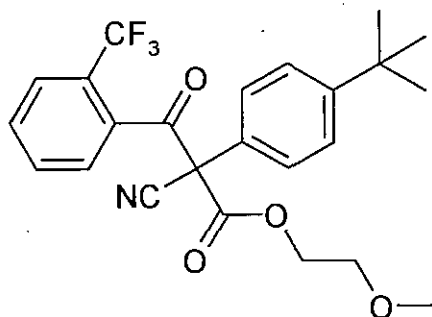
薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成19年4月11日厚生労働省発食安第0411005号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくシフルメトフェンに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

シフルメトフェン

1. 品目名：シフルメトフェン (Cyflumetofen)
2. 用途：殺ダニ剤
アシルアセトニトリル系殺ダニ剤である。作用機構は不明であるが、ハダニに対して選択的に作用することにより、殺ダニ作用を示すと考えられている。
3. 化学名：2-メトキシエチル= (RS) -2- (4-tert-ブチルフェニル) -2-シアノ-3-オキソ-3- (α, α, α-トリフルオロ-ο-トリル) プロピオナート
4. 構造式及び物性



分子式 $C_{24}H_{24}F_3NO_4$
分子量 447.5
水溶解度 0.0281 mg/L (20°C)
分配係数 $\log Pow=4.3$ (25°C)

(メーカー提出資料より)

5. 適用病害虫の範囲及び使用方法

本薬の適用病害虫の範囲及び使用方法は以下のとおり。

20%シフルメトフェン水和剤（フロアブル）

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	シフルメトフェンを含む農薬の総使用回数
かんきつ	ミカンハダニ	1000～2000倍	200～1000 L/10a	収穫前日まで	2回以内	散布	2回以内
りんご	ナミハダニ リンゴハダニ	1000倍	200～700 L/10a				
なし	ハダニ類	1000～2000倍					
もも							
おうとう		1000倍	100～350 L/10a				
すいか							
メロン							
いちご							
なす							
茶	カンザワハダニ	1000～2000倍	200～400 L/10a	摘採7日前まで			

6. 作物残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

シフルメトフェン

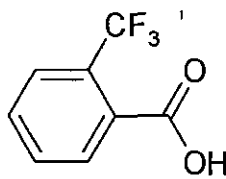
α, α, α -トリフルオロ-*o*-トルイル酸（代謝物B-1）

② 分析法の概要

試料をアセトン/水混液で抽出後、C-18 ミニカラム、グラファイトカーボンミニカラム及びシリカゲルカラムで精製し、シフルメトフェンについては高速液体クロマトグラフ（紫外分光光度型検出器）で、代謝物B-1については、高速液体クロマトグラフ/質量分析計で定量する。以下の作物残留試験結果において代謝物B-1はシフルメトフェン換算値で示した。

検出限界 シフルメトフェン 0.05～0.5ppm

代謝物B-1 0.12～1.2ppm（シフルメトフェン換算）



代謝物B-1

(2) 作物残留試験結果

①みかん

みかん（果肉）を用いた作物残留試験(2例)において、20%フロアブルの1,000倍希釈液を計2回散布(500L/10a)したところ、散布後1~14日の最大残留量は以下のとおりであった。

シフルメトフェン：<0.05、<0.05 ppm

代謝物B-1：<0.12、<0.12 ppm

みかん（果皮）を用いた作物残留試験(2例)において、20%フロアブルの1,000倍希釈液を計2回散布(500L/10a)したところ、散布後1~14日の最大残留量は以下のとおりであった。

シフルメトフェン：4.65、10.16 ppm

代謝物B-1：<0.12、<0.12 ppm

②なつみかん

なつみかん(果実)を用いた作物残留試験(2例)において、20%フロアブルの1,000倍希釈液を計2回散布(500, 1300~1400L/10a)したところ、散布後1~60日の最大残留量は以下のとおりであった。ただし、1300~1400L/10aで散布された試験は、適用範囲内で行われていない。

シフルメトフェン：0.37、2.21 ppm

代謝物B-1：<0.12、0.19 ppm

③すだち

すだち（果実）を用いた作物残留試験(1例)において、20%フロアブルの1,000倍希釈液を計2回散布(500L/10a)したところ、散布後1~28日の最大残留量は以下のとおりであった。

シフルメトフェン：4.14 ppm

代謝物B-1：0.96 ppm

④かぼす

かぼす（果実）を用いた作物残留試験(1例)において、20%フロアブルの1,000倍希釈液を計2回散布(600L/10a)したところ、散布後1~28日の最大残留量は以下のとおりであった。

シフルメトフェン：3.10 ppm

代謝物B-1：<0.12 ppm

⑤りんご

りんご（果実）を用いた作物残留試験(2例)において、20%フロアブルの1,000倍希釈液を計2回散布(350L/10a)したところ、散布後1~21日の最大残留量は以下のとおりであった。

シフルメトフェン：0.95、0.50 ppm

代謝物B-1 : 0.12、<0.12 ppm

⑥なし

なし（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、20%フロアブルの1,000倍希釈液を計2回散布（400, 350L/10a）したところ、散布後1~28日の最大残留量は以下のとおりであった。

シフルメトフェン : 0.94、0.41 ppm

代謝物B-1 : 0.14、<0.12 ppm

⑦もも

もも（果肉）を用いた作物残留試験（2例）において、20%フロアブルの1,000倍希釈液を計2回散布（400, 350L/10a）したところ、散布後1~28日の最大残留量は以下のとおりであった。

シフルメトフェン : <0.05、<0.05 ppm

代謝物B-1 : <0.12、<0.12 ppm

もも（果皮）を用いた作物残留試験（2例）において、20%フロアブルの1,000倍希釈液を計2回散布（400, 350L/10a）したところ、散布後1~28日の最大残留量は以下のとおりであった。

シフルメトフェン : 11.2、27.2 ppm

代謝物B-1 : 3.8、2.1 ppm

⑧おうとう

おうとう（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、20%フロアブルの1,000倍希釈液を計2回散布（400, 500L/10a）したところ、散布後1~28日の最大残留量は以下のとおりであった。

シフルメトフェン : 3.28、2.48 ppm

代謝物B-1 : 0.38、0.38 ppm

⑨すいか

すいか（果肉）を用いた作物残留試験（2例）において、20%フロアブルの1,000倍希釈液を計2回散布（200, 195.6L/10a）したところ、散布後1~7日の最大残留量は以下のとおりであった。

シフルメトフェン : <0.05、<0.05 ppm

代謝物B-1 : <0.12、0.12 ppm

⑩メロン

メロン（果肉）を用いた作物残留試験（2例）において、20%フロアブルの1,000倍希釈液を計2回散布（250, 200L/10a）したところ、散布後1~7日の最大残留量は以下のとおりであった。

シフルメトフェン : <0.05、<0.05 ppm

代謝物B-1：0.26、0.16 ppm

⑪いちご

いちご（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、20%フロアブルの1,000倍希釈液を計2回散布（200L/10a）したところ、散布後1～28日の最大残留量は以下のとおりであった。

シフルメトフェン：0.90、1.00 ppm

代謝物B-1：0.12、0.28 ppm

⑫なす

なす（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、20%フロアブルの1,000倍希釈液を計2回散布（200, 199.6L/10a）したところ、散布後1～21日の最大残留量は以下のとおりであった。

シフルメトフェン：0.59、0.46 ppm

代謝物B-1：0.28、1.46 ppm

⑬茶

茶（荒茶）を用いた作物残留試験（2例）において、20%フロアブルの1,000倍希釈液を計2回散布（400L/10a）したところ、散布後7～28日の最大残留量は以下のとおりであった。

シフルメトフェン：10.0、1.9 ppm

代謝物B-1：4.7、3.5 ppm

茶（浸出液）を用いた作物残留試験（2例）において、20%フロアブルの1,000倍希釈液を計2回散布（400L/10a）したところ、散布後7～28日の最大残留量は以下のとおりであった。

シフルメトフェン：<0.5、<0.5 ppm

代謝物B-1：<1.2、<1.2 ppm

これらの試験結果の概要については、別紙1を参照。

注）最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。

（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」）

7. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、平成17年10月21日付厚生労働省発食安第1021004号により食品安全委員会あて意見を求めたシフルメトフェンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：9.21 mg/kg 体重/day
 (動物種) ラット
 (投与方法) 混餌投与
 (試験の種類) 繁殖毒性試験
 安全係数：100
ADI：0.092 mg/kg 体重/day

8. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。
 米国、カナダ、欧州連合 (EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、これらの国又は地域において、残留基準は設定されていない。

9. 基準値案

(1) 残留の規制対象

シフルメトフェン及び代謝物B-1の総和

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価(案)においては、暴露評価対象物質をシフルメトフェン及び代謝物B-1の総和と設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限まで又は作物残留試験成績等のデータから推定される量のシフルメトフェンが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量(理論最大摂取量(TMDI))のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、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おこなった。

	TMDI / ADI (%) ^{注)}
国民平均	5.1
幼小児 (1~6歳)	13.2
妊婦	5.0
高齢者 (65歳以上)	5.7

注) TMDI 試算は、基準値案×摂取量の総和として計算している。

シフルメトフェン作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) [シフルメトフェンと代謝物B-1の総和]
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
みかん (果肉)	2	20%フロアブル	1000倍散布 500L/10a	2回	1, 7, 14日	圃場A:<0.17 圃場B:<0.17
みかん※ (果皮)	2	20%フロアブル	1000倍散布 500L/10a	2回	1, 7, 14日	圃場A:4.9 (2回、7日) 圃場B:10.28
なつみかん※ (果実)	1	20%フロアブル	1000倍散布 500, 1300~1400L/10a	2回	1, 7, 14, 28, 45, 60日	圃場A:0.49 圃場B:2.33 (2回、1日) (#)
すだち (果実)	1	20%フロアブル	1000倍散布 500L/10a	2回	1, 7, 14, 28日	圃場A:4.26
かぼす (果実)	1	20%フロアブル	1000倍散布 600L/10a	2回	1, 7, 14, 28日	圃場A:3.22
りんご※ (果実)	2	20%フロアブル	1000倍散布 350L/10a	2回	1, 7, 14, 21日	圃場A:1.07 圃場B:0.62
なし※ (果実)	2	20%フロアブル	1000倍散布 400, 350L/10a	2回	1, 7, 14, 28日	圃場A:1.06 圃場B:0.53
もも (果肉)	2	20%フロアブル	1000倍散布 400, 350L/10a	2回	1, 7, 14, 28日 1, 7, 22, 28日	圃場A:<0.17 圃場B:<0.17
もも (果皮)	2	20%フロアブル	1000倍散布 400, 350L/10a	2回	1, 7, 14, 28日 1, 7, 22, 28日	圃場A:13.2 (2回、7日) 圃場B:28.1
おうとう (果実)	2	20%フロアブル	1000倍散布 400, 500L/10a	2回	1, 7, 14, 28日	圃場A:3.61 (2回、7日) 圃場B:2.62 (2回、7日)
すいか (果肉)	2	20%フロアブル	1000倍散布 200, 195.6L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:<0.17 圃場B:0.17 (2回、7日)
メロン※ (果肉)	2	20%フロアブル	1000倍散布 250, 200L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:0.31 (2回、7日) 圃場B:0.21 (2回、7日)
なす※ (果実)	2	20%フロアブル	1000倍散布 200, 199.6L/10a	2回	1, 3, 7, 21日	圃場A:0.71 圃場B:1.54 (2回、3日)
いちご (果実)	2	20%フロアブル	1000倍散布 200L/10a	2回	1, 7, 14, 28日	圃場A:1.02 圃場B:1.19
茶※ (荒茶)	2	20%フロアブル	1000倍散布 400L/10a	2回	7, 14, 21, 28日	圃場A:14.7 圃場B:5.2
茶 (浸出液)	2	20%フロアブル	1000倍散布 400L/10a	2回	7, 14, 21, 28日	圃場A:<1.7 圃場B:<1.7

(#) これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

(※) 印で示したなす、メロン類果実、なつみかん、りんご、日本なし、茶及びみかんの果皮については、申請の範囲内で最高の値を示した括弧内に示す条件において得られた値を採用した。

最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付している。

なお、食品安全委員会農薬専門調査会の農薬評価書「シフルメトフェン」に記載されている作物残留試験成績は、各試験条件における残留農薬の最高値及び各試験場、検査機関における最高値の平均値を示したものであり、上記の最大残留量の定義と異なっている。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
なす	5					0.71, 1.54(\$)
すいか	0.5					<0.17, 0.17
メロン類果実	1					0.31(\$), 0.21
みかん	0.5					<0.17, <0.17
なつみかんの果実全体	5					0.49, 2.33(#\$)
レモン	10					
オレンジ(ネーブルオレンジを含む)	10					
グレープフルーツ	10					
ライム	10					
その他のかんきつ類果実	10					4.26(すだち), 3.22(かぼす)
りんご	3					1.07(\$), 0.62
日本なし	3					1.06(\$), 0.53
西洋なし	3					
もも	0.5					<0.17, <0.17
おうとう	10					3.61, 2.62
いちご	3					1.02, 1.19
茶	20					14.7(\$), 5.2
その他のスパイス	20					4.9, 10.28(\$)(みかんの果皮)

(#)で示したなつみかんの果実全体の作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。
 (\$)で示したなす、メロン類果実、なつみかん、りんご、日本なし、茶及びみかんの果皮の作物残留試験成績は、作物残留試験成績のばらつきを考慮し、基準値策定の根拠とした。

(別紙3)

シフルメトフェン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	妊婦 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI
なす	5	20.0	28.5	16.5	4.5
すいか	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1
メロン類果実	1	0.4	0.3	0.1	0.3
みかん	0.5	20.8	21.3	22.9	17.7
なつみかんの果実全体	5	0.5	0.5	0.5	0.5
レモン	10	3.0	3.0	3.0	2.0
オレンジ (ネーブルオレンジを含む)	10	4.0	2.0	8.0	6.0
グレープフルーツ	10	12.0	8.0	21.0	4.0
ライム	10	1.0	1.0	1.0	1.0
その他のかんきつ類果実	10	4.0	6.0	1.0	1.0
りんご	3	105.9	106.8	90.0	108.6
日本なし	3	15.3	15.3	15.9	13.2
西洋なし	3	0.3	0.3	0.3	0.3
もも	0.5	0.3	0.1	2.0	0.4
おうとう (チェリーを含む)	10	1.0	1.0	1.0	1.0
いちご	3	0.9	0.3	0.3	1.2
茶	20	60.0	86.0	70.0	28.0
その他のスパイス	20	2.0	2.0	2.0	2.0
計		251.4	282.4	255.6	191.7
ADI比 (%)		5.1	5.7	5.0	13.2

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年10月 3日 農薬登録申請（なす、すいか、茶等に係る適用拡大申請）
平成17年10月21日 厚生労働大臣から食品安全委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成17年10月27日 食品安全委員会（要請事項説明）
平成17年12月14日 第39回食品安全委員会農薬専門調査会
平成19年 1月15日 第7回農薬専門調査会総合評価第二部会
平成19年 2月 7日 第10回農薬専門調査会幹事会
平成19年 2月22日 食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表
平成19年 4月11日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会へ諮問
平成19年 4月19日 食品安全委員会（報告）
平成19年 4月19日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成19年 4月24日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

【委員】

- | | |
|---------|-----------------------------------|
| 青木 宙 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 井上 松久 | 北里大学副学長 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所副所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科教授 |
| 加藤 保博 | 財団法人残留農薬研究所理事 |
| 斎藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授 |
| 佐々木 久美子 | 国立医薬品食品衛生研究所客員研究員 |
| 志賀 正和 | 元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長 |
| 豊田 正武 | 実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授 |
| 米谷 民雄 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長 |
| 山添 康 | 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授 |
| 吉池 信男 | 独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹 |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授 |

(○：部会長)

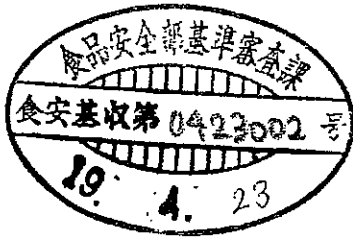
答申 (案)

シフルメトフェン

食品名	残留基準値
	ppm
なす	5
すいか	0.5
メロン類果実	1
みかん	0.5
なつみかんの果実全体	5
レモン	10
オレンジ	10
グレープフルーツ	10
ライム	10
その他のかんきつ類果実(注1)	10
りんご	3
日本なし	3
西洋なし	3
もも	0.5
おうとう	10
いちご	3
茶	20
その他のスパイス(注2)	20

(注1)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。

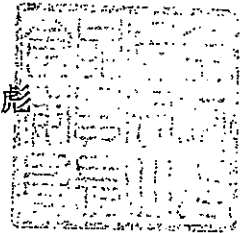
(注2)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。



府 食 第 3 9 0 号
平成 19 年 4 月 19 日

厚生労働大臣
柳澤 伯夫 殿

食品安全委員会
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 17 年 10 月 21 日付け厚生労働省発食安第 1021004 号をもって貴省から当委員会に対して求められたシフルメトフェンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。
なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

シフルメトフェンの一日摂取許容量を 0.092 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

シフルメトフェン

2007年4月

食品安全委員会

目 次

・ 目次	- 1 -
・ 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	- 3 -
・ 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	- 6 -
II. 試験結果概要	- 7 -
1. 動物体内運命試験	- 7 -
(1) 薬物動態 (ラット)	- 7 -
(2) 排泄	- 7 -
(3) 胆汁排泄	- 8 -
(4) 体内分布	- 8 -
(5) 代謝物同定・定量	- 10 -
2. 植物体内運命試験	- 11 -
(1) みかん	- 11 -
(2) なす	- 12 -
(3) りんご	- 12 -
3. 土壌中運命試験	- 13 -
(1) 好氣的土壌	- 13 -
(2) 土壌吸着性試験	- 13 -
4. 水中運命試験	- 14 -
(1) 加水分解運命試験 (滅菌緩衝液)	- 14 -
(2) 水中光分解運命試験 (緩衝液及び河川水)	- 14 -
(3) 加水分解試験	- 15 -
5. 土壌残留試験	- 15 -
6. 作物残留試験	- 15 -
7. 一般薬理試験	- 16 -
8. 急性毒性試験	- 16 -
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性	- 17 -
10. 亜急性毒性試験	- 17 -
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	- 17 -

(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	- 18 -
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	- 19 -
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験	- 20 -
(1) 1年間慢性毒性試験(ラット)	- 20 -
(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	- 21 -
(3) 2年間発がん性試験(ラット)	- 23 -
(4) 18カ月間発がん性試験(マウス)	- 24 -
1 2. 生殖発生毒性試験	- 24 -
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	- 24 -
(2) 発生毒性試験(ラット)	- 27 -
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	- 27 -
1 3. 遺伝毒性試験	- 28 -
1 4. その他の試験	- 29 -
(1) 2週間反復経口投与毒性試験および2週間回復試験	- 29 -
(2) ラットにおける毒性発現機序に関する研究	- 30 -
Ⅲ. 総合評価	- 32 -
・別紙1: 検査値等略称	- 36 -
・別紙2: 代謝物/分解物等略称	- 37 -
・別紙3: 作物残留試験成績	- 38 -
・別紙4: 推定摂取量	- 41 -
・参照	- 42 -

<審議の経緯>

- 2005年 10月 3日 農林水産省より厚生労働省へ基準値の設定依頼について(なす、すいか、茶等)
- 2005年 10月 21日 厚生労働大臣より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1~50)
- 2005年 10月 24日 同接受
- 2005年 10月 27日 食品安全委員会第117回会合(要請事項説明)(参照51)
- 2005年 12月 14日 農薬専門調査会第39回会合(参照52)
- 2006年 9月 6日 追加資料受理(参照56、57)
- 2007年 1月 15日 農薬専門調査会総合評価第二部会第7回会合(参照58)
- 2007年 2月 7日 農薬専門調査会幹事会第10回会合(参照59)
- 2007年 2月 22日 食品安全委員会第179回会合(報告)
- 2007年 2月 22日より3月23日 国民からの意見・情報の募集
- 2007年 4月 18日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2007年 4月 19日 食品安全委員会第187回会合(報告)
(同日付け厚生労働大臣に通知)

<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)	(2006年12月21日から)
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

<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)	津田修治
廣瀬雅雄(座長代理)	津田洋幸
石井康雄	出川雅邦
江馬 眞	長尾哲二
太田敏博	林 眞
小澤正吾	平塚 明
高木篤也	吉田 緑
武田明治	

(2006年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄* (座長代理)
林 真 (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 真
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3月31日まで

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

評価に供した試験成績は、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)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、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)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、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。

各試験の無毒性量の最小値は、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 0.092mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) とした。

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 名申請中)

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-オキシノ
-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 -オキシノ-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

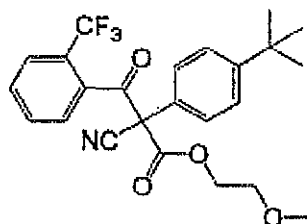
4. 分子式

$C_{24}H_{24}F_3NO_4$

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が示唆されている。

2005年2月に大塚化学株式会社より農薬取締法に基づく登録申請がなされ、参照1～49、56及び57の資料が提出されている。

II. 試験結果概要

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（ter- ^{14}C -シフルメトフェン）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（tri- ^{14}C -シフルメトフェン）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度はとく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 に示した。

1. 動物体内運命試験

（1）薬物動態（ラット）

Fischer ラットに ter- ^{14}C -シフルメトフェン及び tri- ^{14}C -シフルメトフェンを低用量（3 mg/kg 体重）及び高用量（250 mg/kg 体重）で単回経口投与した薬物動態試験が実施された。

血漿中放射能推移は表 1 に示されている。血漿中の ^{14}C 濃度は、投与後 8 時間付近を境とする 2 相性の 1 次反応に従って減衰した。最終消失相の半減期 ($T_{1/2}$) は、ter- ^{14}C -シフルメトフェン及び tri- ^{14}C -シフルメトフェンそれぞれ 12～17 時間及び 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、性差は認められなかった。 T_{\max} は低用量では投与 1 時間、高用量では 2～4 時間であった。（参照 2）

表 1 血漿中放射能推移

投与量	3 mg/kg				250 mg/kg			
	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

（2）排泄

Fischer ラットに ter- ^{14}C -シフルメトフェン及び tri- ^{14}C -シフルメトフェンを低用量（3 mg/kg 体重）及び高用量（250 mg/kg 体重）で単回経口投与した排泄試験が実施された。投与後 72 時間までの尿、糞及びケージ洗液を採取し、放射能濃度を測定した。

投与後 72 時間までの尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。主排泄経路は、標識位置にかかわらず、低用量では尿、高用量では糞であった。投与後 72 時間までの尿及び糞中への総処理放射能 (TAR) に対する排泄率は、低用量でそれぞれ約 59～69% 及び約 25～33%、高用量でそれぞれ約 15～27% 及び約 68～80% であった。尿への排泄率は、標識位置ならびに用量にかかわらず、雄より雌の方が 6～12% 高かった。（参照 2）

表 2 投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率 (投与量に対する割合、%TAR)

投与量		3 mg/kg 体重				250 mg/kg 体重			
性別		雄		雌		雄		雌	
試料		尿*	糞	尿*	糞	尿*	糞	尿*	糞
標識体	A	59.4	32.9	67.1	27.4	16.9	76.9	22.4	74.5
	B	61.2	32.6	69.0	25.1	14.9	79.7	26.5	68.3

標識体 A : ter-¹⁴C-シフルメトフェン、B : tri-¹⁴C-シフルメトフェン

※) ケージ洗液を含む。

(3) 胆汁排泄

Fischer ラット (胆管処理) に ter-¹⁴C-シフルメトフェン及び tri-¹⁴C-シフルメトフェンを低用量 (3 mg/kg 体重) 及び高用量 (250 mg/kg 体重) で単回経口投与し、投与後 48 時間までの胆汁、尿、糞、ケージ洗液を採取し放射能濃度を測定した。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

投与後 48 時間までの胆汁排泄率は、低用量で投与量の約 24~37%TAR、高用量では約 18~32%TAR で、標識位置及び用量にかかわらず、雄の胆汁中排泄率は雌より 8~14%TAR 高かった。尿中排泄率は、低用量で投与量の約 30~53%TAR、高用量では約 11~24%TAR で、雌の尿中排泄率は雄よりも高かった。(参照 2)

表 3 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (投与量に対する割合、%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	胆汁	尿*)	糞
ter- ¹⁴ C-シフルメトフェン	3	雄	36.5	30.4	6.15
		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

※) ケージ洗液を含む。

(4) 体内分布

Fischer ラット (胆管処理) に ter-¹⁴C-シフルメトフェン及び tri-¹⁴C-シフルメトフェンを低用量 (3 mg/kg 体重) 及び高用量 (250 mg/kg 体重) で単回経口投与し、投与後 1 (ter-¹⁴C-シフルメトフェンの血漿中 T_{max} 付近) または 2 (tri-¹⁴C-シフルメトフェンの血漿中 T_{max} 付近) 時間及び 24 時間に解剖して臓器・組織中の放射能濃度を測定した。

被験物質投与後、試験期間を通じて、標識位置、用量および性別にかかわらず、¹⁴Cは、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、用量および性別にかかわらず、肝臓と腎臓からは他の臓器・組織よりも常に高い濃度の¹⁴Cが認められた。それ以外の大部分の臓器・組織の¹⁴C濃度は、いずれの試験群においても血漿中¹⁴C濃度と同レベルもしくはそれ以下であった。血漿中¹⁴C濃度はいずれの試験群においてもT_{max}で最高値を示し、その後減衰した。その半減期は9~15時間となり、血中キネティック試験の値(約12~22時間)と一致した。全血、骨髄、腎臓、肝臓および脂肪組織中¹⁴C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。いずれにしても、投与量、性、標識位置にかかわらず、¹⁴Cの排泄速度は速く、経口投与後72時間までに投与量の90%TAR以上が排泄された。投与72時間後において体内に残留した¹⁴Cは、消化管内容物を含め、低用量で投与量の約0.9~2.5、高用量では約0.4~0.8%TARであり、残留性は無いものと考えられた。

低用量及び高用量の単回投与における組織分布は表4に示すとおりで、いずれの投与群においても組織及び臓器中放射能は低かった。(参照2)

表4 主要組織の残留放射能濃度

投与量	標識体 ¹⁾	性別	T _{max} 付近 ²⁾	投与後72時間
3 mg/kg 体重	A	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)
	B	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(0.010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(0.010未満)

250 mg/kg 体重	A	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), 脾臓(0.299), 血漿(0.293), 心筋(0.252), その他(0.250未満)
		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(0.250未満)
	B	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(0.870), 全血(0.733), 血漿(0.534), その他(0.500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(0.700未満)

注) 残留放射能濃度はシフルメトフェン換算濃度 (µg/g)

1) 標識体 A : ter-¹⁴C-シフルメトフェン、B : tri-¹⁴C-シフルメトフェン

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

(5) 代謝物同定・定量

Fischer ラットに ter-¹⁴C-シフルメトフェン及び tri-¹⁴C-シフルメトフェンを低用量 (3 mg/kg 体重) 及び高用量 (250 mg/kg 体重) で単回経口投与して実施した薬物動態試験及び胆汁排泄試験において排泄された、尿、糞及び胆汁試料中のシフルメトフェンの代謝物同定・定量試験が実施された。

糞、尿及び胆汁中代謝物は表 5 に示されている。

投与量の 5%TAR を超える主要な代謝物として、尿・糞中からは A-18、A-20、A-21、B-1、B-1 のメルカプツール酸抱合体および AB-3 (ter-¹⁴C-シフルメトフェンと tri-¹⁴C-シフルメトフェンの共通の代謝物として) が、胆汁からはグルクロン酸抱合体として AB-1 および AB-3 が検出された。主代謝経路は 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、ひきつづきメチル基の酸化を通じて水酸化体、カルボン酸体、さらにそれらの抱合体となる経路と考えられた。(参照 3)

表 5 糞、尿及び胆汁中における代謝物 (%TAR)

投与量	性別	部位	代謝物*
3 mg/kg 体重	雄	糞	A-20(3.23), A-12(1.86), B-1(17.3)

		尿	A-21(21.1), A-18(14.7) A-20(3.93), B-1(9.71), [B-1]-MA(6.17), [B-1]-TLA(20.2)
		胆汁	[AB-1]-GA(5.90+6.59)*, [AB-3]-GA(6.72+6.78) AB-2(3.16+3.23), [B-1]-SG(2.6)
		糞	A-20(2.72), A-12(1.41), B-1(17.0)
	雌	尿	A-21(6.67), A-18(33.9) A-20(0.99), B-1(8.16), [B-1]-MA(13.5), [B-1]-TLA(16.8), AB-3(8.75+8.01)
		胆汁	[AB-1]-GA(5.18+4.81), [AB-3]-GA(5.45+5.04) AB-2(2.09+2.25), [B-1]-SG(0.57)
	250 mg/kg 体重	雄	糞
尿			A-21(3.19), A-18(5.82), A-20(0.81), B-1(2.62), [B-1]-MA(1.38), [B-1]-TLA(4.29)
胆汁			[AB-1]-GA(9.35+11.5), [AB-3]-GA(4.91+5.45)
雌		糞	A-20(0.99), A-12(1.39), B-1(8.25)
		尿	A-21(0.71), A-18(10.1), A-20(0.43), B-1(4.01), [B-1]-MA(3.99), [B-1]-TLA(5.31), AB-3(4.51+5.65)
		胆汁	[AB-1]-GA(7.76+6.56), [AB-3]-GA(3.50+3.64)

* : [] 内は抱合化代謝物のアグリコン部を示した。

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

※ : AB-1, AB-2 及び AB-3 は $ter\text{-}^{14}\text{C}$ -シフルメトフェン及び $tri\text{-}^{14}\text{C}$ -シフルメトフェン共通代謝物であるため、生成量を ($ter\text{-}^{14}\text{C}$ -シフルメトフェン+ $tri\text{-}^{14}\text{C}$ -シフルメトフェン) として表した。

2. 植物体内運命試験

(1) みかん

$ter\text{-}^{14}\text{C}$ -シフルメトフェン及び $tri\text{-}^{14}\text{C}$ -シフルメトフェンを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) に散布 (0.6 kg ai/ha) 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と、散布 1、7 及び 14 日後の葉を検体として植物体内運命試験が実施された。

茎葉散布されたシフルメトフェンは果実と葉表面上の代謝分解速度は遅く、果実では散布 1 日後に 0.578~0.617 mg/kg、30 日後に 0.571~0.574 mg/kg、葉で散布 1 日後 35.1~36.1 mg/kg、14 日後 30.0~43.1 mg/kg の総残留放射能 (TRR) が検出された。減衰はほとんど見られなかった。果実内への浸透は少なく、散布 1 日後、95.0~95.6%TRR が、30 日後 87.9~88.8%TRR が表面洗浄液から回収された。散布 30 日後、果実内に浸透した放射能のほとんど (10.9~11.5%TRR) が果皮に残留していた。

葉の場合も同様に、処理 1 日後に 95.1~96.6%TRR が表面洗浄液に存在し、14 日後 87.1~94.4%TRR が洗浄液から回収された。葉組織中の放射能は 14 日後 5.56~12.8%TRR であった。

処理 30 日後の果実および 14 日後の葉試料中の親化合物の光学異性体比に変化はな

かった。

果実及び葉から回収された放射能の主な成分は、AB-6、AB-7、A-12 及び B-1 であった。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。AB-12、B-1 は抽出放射能の主成分であった。残留放射能の 10% を超えて残留していた成分は、親化合物、B-1 の 2 種類であった。果実中の親化合物は処理 1 日後で 88.4~89.8%TRR、30 日後で 54.0~43.9%TRR であった。

シフルメトフェンのみかんにおける代謝の主経路は、2-トリフルオロメチルベンゾイル基の分子内転位と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り AB-7 及び AB-6 などが生成する経路と考えられた。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。植物体内に浸透して分子の開裂により、A-12、B-1 などが生成した。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)

(2) なす

ter-¹⁴C-シフルメトフェン及び tri-¹⁴C-シフルメトフェンをなす(品種: Japanese Long Purple)の収穫期において散布(0.6kg ai/ha)し、散布 1、7 及び 14 日後の収穫期の果実と、散布 14 日後の葉を検体として植物体内運命試験が実施された。

果実の残留濃度は散布 1 日後 0.323~0.488 mg/kg、14 日後 0.315~0.413 mg/kg とほとんど変化がなかった。1 日後には 86.5~92.0%TRR が表面に存在し、14 日後には 56.4~81.3%TRR が表面に存在し、若干内部へ移動した。

葉では 14 日後 17.5~23.0mg/kg が残留し、表面に 68.7~83.4%TRR、抽出液に 14.1~26.6%TRR、残渣に 2.5~4.7%TRR が分布した。

果実の場合、シフルメトフェンは 1 日後には 91.2~95.0%TRR を占めたが 14 日後 42.4~62.2%TRR に減少し、AB-7 が 3.6~5.1%TRR、AB-6 が 3.4~5.1%TRR、tri-¹⁴C-シフルメトフェンのみ B-1 が 14.8%TRR、U4 が 1.2~3.5%TRR 検出された。その他多数の少量代謝物が合計 9.4~20.0%TRR を占めた。

tri-¹⁴C-シフルメトフェンの場合のみ U1 および U2 の未同定代謝物が生成し、表面洗浄液には含まれていないことから植物体内で生成すると考えられた。U1 および U2 は 14 日後の果実でそれぞれ 16.2%TRR および 6.3%TRR を占め、酸加水分解により B-1 を生成したことから U1 および U2 は 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。

葉の場合、14 日後シフルメトフェンは 47.4~57.6%TRR、その他、果実と同じ代謝物が検出されたがいずれも 10%TRR を超えるものはなかった。AB-6 が ter-¹⁴C-シフルメトフェン、tri-¹⁴C-シフルメトフェンともに 8.1%TRR を占めた。B-1 は 4.6%TRR であった。U1 および U2 がそれぞれ 4.0%TRR および 1.4%TRR 検出された。(参照 5)

(3) りんご

ter-¹⁴C-シフルメトフェン及び tri-¹⁴C-シフルメトフェンを収穫期のりんご果樹(品種: Pink Lady)に散布(0.6kg ai/ha)し、散布 1、7 および 30 日後に収穫期の果実

と、散布 7 及び 30 日後の葉を検体として植物体内運命試験が実施された。

果実中の残留放射能は、1 日後 0.100~0.113 mg/kg、30 日後 0.057~0.079 mg/kg であった。1 日後の果実には 95%TRR 以上が表面に、残渣に 4.4~5.0%TRR、30 日後には洗浄液 66.7~70.9%TRR、抽出液 21.5~28.1%TRR、残渣 5.3~7.6%TRR が分布した。若干の浸透が見られた。

葉では 7 日後 6.10~7.27 mg/kg の残留濃度のうち洗浄液に 86.8~90.8%TRR、30 日後に 4.93~9.56 mg/kg の残留放射能があり、その 72.0~82.0%TRR が洗浄液から回収された。

果実では、ter-¹⁴C-シフルメトフェン及び tri-¹⁴C-シフルメトフェンでは 1 日後シフルメトフェンが 89.0~94.7%TRR を占め、30 日後には 53.2~64.9%TRR に減少した。代謝物として AB-7、AB-6、B-1 が検出されたが 1.8~6.3%TRR であった。そのほか多数の未同定の少量代謝物が検出された。

葉では、7 日後 77.2~84.9%TRR を占めたシフルメトフェンが 30 日後には 43.8~60.2%TRR に減少し、代謝物として AB-7、AB-6、B-1 の他多数の代謝物が検出されたがいずれも 10%TRR を超す代謝物はなく、tri-¹⁴C-シフルメトフェンの AB-6 の 8.6%TRR が最大であった。(参照 6)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌

ter-¹⁴C-シフルメトフェン及び tri-¹⁴C-シフルメトフェンを Wolston (Midlands, LandLook 及び英国、Leamington Spa) 砂壤土に乾土あたり 0.93 mg/kg (慣行施与量の約 1.4 kg ai/ha に相当) となるように添加し、25℃の暗条件下でインキュベートし(非滅菌土壌は 181 日間、滅菌土壌は 30 日間)、好氣的土壌中運命試験が実施された。

非滅菌土壌における分解半減期は 2.76 日であった。処理後 181 日には総処理量 (TAR) の 27.6~39.3%が CO₂として消失し、抽出残渣は 30.7~37.9%TAR 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 種類の分解物を分離したが、10%TAR を超す分解物はなく、AB-6 が 59 日後最大 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たが、B-1 が 6 日後最大 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 日後最大 7.8%TAR に達し、その後 181 日には 5.1%TAR に減少した。

滅菌土壌では、処理後 30 日において、ter-¹⁴C-シフルメトフェン及び tri-¹⁴C-シフルメトフェンの CO₂ への分解は総処理量の 0.1 未満~4.1%であり、抽出残渣には 19.7~42.7%TAR、抽出液中には 61.0~83.6%TAR 認められた。(参照 7)

(2) 土壌吸着性試験

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性試験は実施困難と判断し、高速液体クロマトグラフ (HPLC) 法により、8 種の参照化合物の k' (キャパシティーファクター) 値と Koc (土壌吸着係数) 値から相関式を求め、シフルメトフェンの k' を代入して Koc 値を算出した。

シフルメトフェンの Koc 値は 13200 であった。(参照 8)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解運命試験 (滅菌緩衝液)

ter-¹⁴C-シフルメトフェン及び tri-¹⁴C-シフルメトフェンを、pH4.0 クエン酸緩衝液、pH5.0 酢酸緩衝液、pH7.0 リン酸緩衝液及び pH9.0 ホウ酸緩衝液の各滅菌緩衝液に 0.01mg/L となるように加えた後、暗条件下の 25°C で最長 30 日間インキュベートする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速度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、pH4.0 で 7.7 日、pH5.0 で 6.0 日、pH7.0 で 9.8 時間、pH9.0 で 10.3 分であった。

各滅菌緩衝液中における加水分解物は、A-1、A-2、A-18、B-1 および AB-1 であった。

放射能の回収率は 94.2~104% TAR であった。二酸化炭素の発生はなかった。

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 と B-1 の生成および 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) 水中光分解運命試験 (緩衝液及び河川水)

ter-¹⁴C-シフルメトフェン及び tri-¹⁴C-シフルメトフェンを pH5.0 の酢酸緩衝液及び河川水 (小貝川、茨城県筑波郡) に 0.01mg/L となるように加えた後、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 (180W/m²、測定波長: 290-800nm) を 48 時間連続照射し、水中光分解試験が実施された。

シフルメトフェンの pH5.0 緩衝液中及び河川水中で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 および 2.7 時間であった。

pH5.0 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。2 日間で AB-15 の生成量は処理放射能の 50% TAR を超えた。その他の主要分解物として AB-7 および B-1、微量分解物として AB-1 及び AB-6 が生成した。

河川水中ではシフルメトフェンは AB-15 を生成すると同時に加水分解物である AB-1、A-18、A-2、A-1 及び B-1 が速やかに生成した。これらの分解物は、B-1 以外は、光分解を受けて速やかに減少した。ter-¹⁴C-シフルメトフェンは最終的に A-14 と A-12 に、tri-¹⁴C-シフルメトフェンは B-1 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=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 が 27% TAR、A-2 が 16% TAR、AB-1 が 43~44% TAR、B-1 が 52% TAR 生成した。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 10)

(3) 加水分解試験

pH4.0 酢酸緩衝液、pH7.0 リン酸緩衝液及び pH9.0 ホウ酸緩衝液 20 mL 中に 0.01 mg/L になるように標識したシフルメトフェンのアセトニトリル溶液(0.2 mL)を加え、暗所条件下、25°C±2°C及び 40°C±2°Cで、最長 30 日間振盪して加水分解試験が実施された。

pH4.0、7.0 および 9.0 中のシフルメトフェンの半減期は、25°Cにおいてそれぞれ 9 日、5 時間および 12 分であった。40°Cにおいては、pH4.0 および 7.0 でそれぞれ 3 日および 3 時間となり、pH9.0 においては計算不能であった。(参照 11)

5. 土壌残留試験

火山灰軽埴土（日植防研・茨城）及び沖積埴壤土（日植防高知）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、代謝物 AB-1、AB-7、A-12 及び B-1 を分析対象とした土壌残留試験（容器内）も実施された。

推定半減期は表 6 のとおりであり、シフルメトフェンとしては 0.8～5.1 日、シフルメトフェンと B-1 の含量として 1.4～14.6 日であった。また、その他の代謝物の推定半減期は表 7 のとおりであった。(参照 12)

表 6 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度*	土壌	シフルメトフェン	シフルメトフェン +B-1
容器内試験	0.6 mg/kg	火山灰軽埴土	0.8 日	1.4 日
		沖積埴壤土	1.4 日	8.3 日
圃場試験	600 g/ha	火山灰軽埴土	3.9 日	14.6 日
		沖積埴壤土	5.1 日	5.7 日

*）容器内試験で原体、圃場試験で 20%フロアブル剤を使用

表 7 代謝物の土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	土壌	AB-1	AB-7	A-12	B-1
容器内試験	火山灰軽埴土	0.5 日以内	0.5 日以内	4 日	4.5 日
	沖積埴壤土	0.5 日以内	0.5 日以内	4 日	11.2 日

6. 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。分析法はアセトニトリル/水混液で抽出した試料を精製後、シフルメトフェンについては、高速液体クロマトグラフ/UV 検出器を用いて、代謝物 B-1 については高速液体クロマトグラフ/質量分析を用いて定量するものであった。

結果は別紙3のとおりであり、最高値は、800 g ai/ha で2回散布し、最終散布後7日に収穫した茶（荒茶）におけるシフルメトフェン 10.0 mg/kg 及び B-1 4.7 mg/kg であったが、散布14日後にはそれぞれ 3.0 mg/kg 及び 3.1 mg/kg、散布21日後にはともに検出限界以下に減衰した。（参照13）

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 を暴露評価対象化合物として農産物から摂取される推定摂取量を表8（詳細は別紙4）に示した。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からシフルメトフェンが最大の残留を示す使用条件で、全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もとに行った。

表8 食品中より摂取されるシフルメトフェン（代謝物を含む）の推定摂取量

	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)
摂取量 (µg/人/日)	365	310	418	371

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、いずれの作物であっても代謝物 AB-6 及び AB-7 の分析値は検出限界以下であった。（参照13）

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9に示されている。（参照14）

表9 一般薬理試験

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 mg/kg 体重 (投与経路)	無作用量 mg/kg 体重	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, 2000 (経口)	2000	—	投与による影響なし
呼吸・循環器系	呼吸数・ 血圧・ 心拍数・ 心電図	イヌ	雄 4	0, 2000 (経口)	2000	—	投与による影響なし

8. 急性毒性試験

シフルメトフェンの Wistar 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。

各試験の結果は表10に示されている。（参照15～17）

表 10 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)		症状 (発現及び消失時間)
		雄	雌	
経口	Wistar ラット	実施せず	>2000	軟便(1匹) (投与後約 5時間~2日)
経皮	Wistar ラット	>5000	>5000	症状なし
吸入	Wistar ラット	LC ₅₀ (mg/L)		症状なし
		>2.65	>2.65	

代謝物 B-1 及び原体の混在物 AB-13 の Wistar ラットを用いた急性経口毒性試験、代謝物 AB-6、AB-7、及び原体の混合物 AB-8、AB-11、AB-12 の ICR マウスを用いた急性経口毒性試験が実施された。

各試験の結果は表 11 に示されている。(参照 18~24)

表 11 急性毒性試験結果概要（代謝物/混在物）

投与経路	化合物	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	症状 (発現及び消失時間)
			雌	
経口	代謝物 B-1	Wistar ラット	>2000	嗜眠、円背位、非協調性行動(投与直後~3日)
経口	混在物 AB-13	Wistar ラット	>2000	円背位、非協調性行動、浅速呼吸(投与直後~1日)
経口	代謝物 AB-6	ICR マウス	>2000	なし
経口	代謝物 AB-7	ICR マウス	>2000	自発運動低下、不整呼吸、肛門周囲被毛汚れ(投与後5分~1日)
経口	混在物 AB-8	ICR マウス	>2000	症状なし
経口	混在物 AB-11	ICR マウス	>2000	症状なし
経口	混在物 AB-12	ICR マウス	>2000	症状なし

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。皮膚刺激性は認められなかったが、軽度の眼刺激性が認められた。(参照 26~27)

Hartley モルモット (雌) 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 28)

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、1000 及

び 3000 ppm : 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 ラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1000 ppm	3000 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 13 に示されている。

1000 ppm 以上投与群の雌でみられた WBC の減少及び 1000 ppm 投与群の雌でみられた顆粒球系/赤芽球系比の減少、3000 及び 300 ppm 投与群の雄でみられた心臓重量の減少は、用量との明確な関連性が認められないこと及び対応する病理組織学的変化が認められないことなどから、投与の影響ではないものと考えられた。

本試験において、1000 ppm 投与群の雄に肝比重量¹の増加、雌に副腎比重量の増加、副腎のび慢性皮質細胞空胞化/肥大及び卵巣間質細胞空胞化がみられたので、本試験における無毒性量は雌雄とも 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 29)

表 13 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> PT 時間延長 肝絶対重量増加、腎比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 肝及び腎比重量増加、副腎絶対重量増加 副腎の肥大及び白色化 卵巣間質細胞空胞化*
1000 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。

(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、1000、3000 及び 10000 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。

¹ : 体重比重量のことを比重量という (以下同じ)。