

表 14 マウス 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1000 ppm	3000 ppm	10000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	35.4	117	348	1200
	雌	45.0	150	447	1510

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

3000 ppm 投与群の雌で認められた MCHC の増加は、用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、1000 ppm 以上の投与群の雄に AST、1000 と 3000 ppm 投与群の雄に ALT の減少がみられたが、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。3000 ppm 投与群の雄で BUN の減少がみられたが、用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、3000 ppm 投与群で発生頻度は低いものの、雄では副腎のび慢性皮質細胞肥大及び雌では副腎のび慢性皮質細胞空胞化が認められたことから、無毒量は雌雄とも 1000 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 30)

表 15 マウス 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
10000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・副腎絶対重量及び比重量増加</li> <li>・副腎肥大</li> <li>・副腎び慢性皮質細胞肥大 (1 例)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・副腎び慢性皮質細胞空胞化</li> </ul>
3000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・副腎び慢性皮質細胞肥大 (1 例)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・副腎び慢性皮質細胞空胞化(2 例)</li> </ul>
1000 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) を用いた経口 (0、30、300 及び 1000 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。

1000 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 1000 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  $\gamma$  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、用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/日以上との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脾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、1000 mg/kg 体重/日投与群雌雄において体重の増加抑制傾向及び副腎の皮質細胞の微細空胞化ならびに束状帯細胞に大型空胞出現がみられたので、無毒性量は雌雄とも 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 31)

表 16 イヌ 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
1000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制傾向 (有意差なし)</li> <li>・ 副腎大型化 (1 例)</li> <li>・ 副腎比重量増加</li> <li>・ 副腎皮質細胞の微細空胞化、及び束状帯細胞の大型空胞*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制傾向 (有意差なし)</li> <li>・ 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)</li> </ul>
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 1500 ppm : 平均検体摂取量は表 17 参照) 投与による 1 年間の慢性毒性試験が実施された。

表 17 ラット 1 年間慢性毒性試験の平均検体摂取量

投与量		50 ppm	150 ppm	500 ppm	1500 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

検体投与に関連した死亡率の増加は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

1500 ppm 投与群の雄で、投与後 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。全検体投与群の雌で、投与後 4 週に尿 pH の低下がみられたが、用量との相関性が明らかでないこと、また 28 日間反復経口投与毒性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。

1500 ppm 投与群において、血小板数が雄では投与後 4 週と 26 週に、雌では投与後 13 週に減少したが、骨髄細胞形態検査では異常が認められず、28 日間反復経口投与

試験及び 90 日間反復経口投与毒性試験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。同群雄では、精巣上体重量が投与 26 週後に減少したが、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、偶発的变化であると考えられた。150 ppm 以上の投与群の雌において、投与後 52 週に FIB 濃度が減少したが、明らかな用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。1500 ppm 投与群の雄では投与後 13 週に Alb 及び Ca 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、用量との明らかな関連性が認められない、あるい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。

1500 ppm 投与群において肝臓のび漫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、28 日間試験及び 90 日間試験（参照 29）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。1500 ppm 投与群の雄においては副腎のび漫性皮質細胞肥大が投与後 52 週にみられたが、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に差は認められなかった。

本試験において、1500 ppm 投与群の雄で副腎のび漫性皮質細胞空胞化等が、雌では副腎にび漫性皮質細胞肥大、卵巣に間質細胞空胞化等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 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 33）

表 18 ラット 1 年間慢性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・尿量増加</li> <li>・RBC 増加、MCH 減少、MCV 減少、FIB 濃度減少</li> <li>・Alb 及び Ca 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加、腎比重量増加</li> <li>・副腎び漫性皮質細胞空胞化</li> <li>・肝び漫性肝細胞肥大(有意差なし)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎比重量増加、副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・副腎び漫性皮質細胞肥大</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）を用いた経口（0、30、300 及び 1000 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間の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。

1000 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。1000 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 例においても投与後 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。1000 mg/kg 体重/日投与群の雄で投与後 26 週に尿中 Na 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、用量との明らかな関連性が認められない、もしく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。1000 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、明らかな用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、変性、副腎束状帯から網状帯に限局性リンパ球浸潤が、さらに雄で TG の減少および副腎皮質に褐色色素含有マクロファージ浸潤が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 32）

表 19 イヌ 1 年間慢性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1000 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>・ 精巢間質細胞腫大(1 例)(軽度、び慢性、両側性)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ TG の減少 (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 の減少 (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</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>

	ファージ浸潤	
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

\*：核崩壊あるい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 20 参照）投与による 2 年間の発がん性試験が実施された。

表 20 ラット 2 年間発がん性試験の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	500 ppm	1500 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

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。

1500 及び 150 ppm 投与群の雄にみられたリンパ球の減少は用量との明確な関連性がなく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から、また 1500 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、1500 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。1500 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は、対照群と各投与群との間で有意差はなかったため、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。1500 ppm 投与群の雄の最終屠殺動物において、精巣上体の萎縮及び眼球の混濁、及び全動物においてリンパ節の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、1500 ppm 投与群の雌雄において副腎の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ため、無毒性量は雌雄とも 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 34）

表 21 ラット 2 年間発がん性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1500 ppm	・副腎び慢性皮質細胞肥大	・副腎び慢性皮質細胞肥大 ・子宮角腺腔拡張
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 18 カ月間発がん性試験 (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、1500 及び 5000 ppm: 平均検体摂取量は表 22 参照) 投与による 18 カ月間の発がん性試験が実施された。

表 22 マウス発がん性試験の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	500 ppm	1500 ppm	5000 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

5000ppm 投与群の雄では、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、5000 ppm 投与群を含めた雌雄の投与群で認められたが、いずれも用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、5000 ppm 投与群の雌雄で副腎のび慢性皮質細胞空胞化が認められたため、無毒性量は雌雄とも 1500 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 35)

表 23 マウス発がん性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5000 ppm	・副腎び慢性皮質細胞空胞化	・副腎び慢性皮質細胞空胞化
1500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

12. 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 1500 ppm:

平均検体摂取量は表 24 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 24 ラット 2 世代繁殖試験の平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与群		150 ppm	500 ppm	1500 ppm
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

親動物及び児動物の各投与群で認められた毒性所見は、表 25 に示されている。

150 ppm 投与群の P 世代雄親動物の精子運動率、F<sub>1</sub> 哺育児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、さらに他の世代に同様の変化が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、1500 ppm 投与群の P 世代雌にみられた甲状腺の比重量の増加、F<sub>1</sub> 世代雄の前立腺絶対重量の減少、500 ppm 投与群 P 世代雄の肝臓比重量の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ないこと、また、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 世代雄の下垂体及び副腎の絶対及び比重量、P 世代雌の甲状腺絶対および比重量、F<sub>1</sub> 世代雌の下垂体及び子宮の絶対重量増加についても用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ないこと、また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おいて、F<sub>2</sub> 雌離乳児の全投与群でみられた胸腺絶対重量の減少、500 ppm 投与群の胸腺の比重量の減少、150 及び 500 ppm 投与群でみられた脾臓絶対重量の減少、および 150 ppm 投与群の脾臓比重量の減少は、F<sub>1</sub> 離乳児に同様の変化がなく、用量反応関係が明確ではないこと、さらに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。1500 ppm 投与群の F<sub>2</sub> 離乳児雌雄でみられた脳比重量の増加は、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。

病理組織学的検査において、150 および 500 ppm 投与群 P 世代雄にみられた副腎束状帯のび慢性細胞空胞化は、発生頻度に統計学的有意差が認められたが、1500 ppm 投与群における発生頻度に有意差がないこと、P および F<sub>1</sub> 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。

全ての F<sub>2</sub> 哺育児について哺育 4 日に実施し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。体重比においては、150 および 1500 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 投与群では、F<sub>1</sub> 雌親動物に血中プロゲステロン濃度の低下が認められたが、

繁殖能力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1500 ppm 投与群の雄及び500 ppm 以上の投与群の雌、  
 児動物では500 ppm 以上の投与群の雌雄で副腎重量の増加等がみられたことから、親  
 動物の無毒性量は雄で500 ppm (P世代: 30.6 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>世代: 33.2 mg/kg  
 体重/日)、雌で150 ppm (P世代: 13.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>: 14.0 mg/kg 体重/日)、児  
 動物の無毒性量は150 ppm (P世代 (F<sub>1</sub>雄/雌): 9.21/13.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>世代 (F<sub>2</sub>  
 雄/雌): 10.0/14.0 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 39)

表 25 ラット2世代繁殖試験で認められた所見

	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 への 影響	1500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>副腎絶対及び比重量増加、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>低体重値</li> <li>下垂体絶対及び比重量増加、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>低体重値</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、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>
	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>副腎絶対及び比重量増加</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>膣開口遅延</li> <li>副腎白色化及び肥大</li> <li>副腎絶対及び比重量増加</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 への 影響	1500 ppm	副腎束状帯び慢性細胞肥大	<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>・ 副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・ 副腎球状帯び慢性細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 副腎絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 副腎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>・ 副腎絶対及び比重量増加</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 1000 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

各投与群の母動物及び胎児動物に認められた毒性所見は表 26 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、肝臓もしくは右腎臓の比重量の減少は、用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、用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、1000 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、同腹数 (波状肋骨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/日群の母動物に副腎絶対及び比重量の増加、副腎皮質細胞空胞化が、胎児動物に胸骨分節不完全骨化の同腹数増加が認められたため、母動物及び胎児における無毒性量は、50 mg/kg 体重/日投与群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 26 ラット発生毒性試験で認められた所見

投与群	母動物	胎児動物
1000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 副腎皮質細胞び慢性肥大</li> <li>・ 右副腎絶対及び比重量増加</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同腹数増加</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 1000 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

1000 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 18~21 日の母体及び母体体重当たりの摂餌量の低下が認められ、また妊娠 6~29 日の体重増加量低下（有意差なし）がみられた。胎児の所見としては、1000 mg/kg 体重/日投与群で雌雄の胎児体重低下、250 mg/kg 体重/日以上投与群において胸椎及び肋骨の平均骨化数の増加、腰椎及び剣状突起の骨化数減少がみられた。1000 mg/kg 体重/日投与群では角張った舌骨翼、胸骨分節不完全骨化及び尾椎骨化が増加した。また、1000 mg/kg 体重/日投与群では胎盤重量の低下が観察された。

胎児の外表面、内臓および骨格異常の発生頻度は対照群と同等であった。

本試験において、1000 mg/kg 体重/日投与群の母動物では摂餌量低下等、250 mg/kg 体重/日投与群の胎児では胸椎及び肋骨の平均骨化数の増加、腰椎及び剣状突起の骨化数の減少が認められたため、無毒性量は母動物に対して 250 mg/kg 体重/日、胎児に対して 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 38）

### 13. 遺伝毒性試験

シフルメトフェンの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター由来の培養細胞を用いた染色体異常試験、ICR マウスを用いた小核試験が実施された。試験結果は全て陰性であった（表 27）。（参照 42~44）

表 27 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
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (参照 39)	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WPuvwA 株	20.6~5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験 (参照 40)	チャイニーズハムスター由来培養細胞 (CHL 細胞)	3.75~50 µg/mL (-S9) 25~200 µg/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 (参照 41)	ICR マウス	0、500、1000、2000 mg/kg 体重 (経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 B-1、AB-6、AB-7、及び混在物 AB-13、AB-8、AB-11、AB-12 の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されており、いずれの試験結果も陰性であった（表 28）。（参照 42~48）

表 28 遺伝毒性試験結果概要（代謝物・混在物）

被験物質	試験	対象	処理濃度	結果
代謝物 B-1	復帰突然変異試験 (参照 42)	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2uvrA 株	3~5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 AB-6	復帰突然変異試験 (参照 43)	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2uvrA 株	3~ 5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 AB-7	復帰突然変異試験 (参照 44)	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2uvrA 株	3~ 5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
混在物 AB-13	復帰突然変異試験 (参照 45)	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2uvrA 株	3~ 5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
混在物 AB-8	復帰突然変異試験 (参照 46)	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2uvrA 株	0.32~5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
混在物 AB-11	復帰突然変異試験 (参照 47)	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2uvrA 株	0.32~5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
混在物 AB-12	復帰突然変異試験 (参照 48)	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2uvrA 株	0.32~5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

#### 1.4. その他の試験

##### (1) 2週間反復経口投与毒性試験および2週間回復試験

Fischer ラット（一群雌6匹）を用い2週間混餌（0及び10000 ppm : 表 29 参照）投与する群（主群）と、2週間混餌投与後2週間の休薬期間を設けた群（回復群）について試験が実施された。

表 29 ラット 2 週間反復経口投与及び 2 週間回復試験の平均検体摂取量

群	主群	回復群
投与量	10000 ppm	10000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	1070	1080

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

投与期間中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ないし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 49)

表 30 ラット 2 週間反復経口投与及び 2 週間回復試験で認められた毒性所見

投与群	主群	回復群
10000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝及び副腎絶対及び比重量増加、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、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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝及び腎比重量増加、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

Fischer ラット（一群雌雄各 8 または 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100 及び 5000 ppm：平均検体摂取量は表 31 参照）投与試験を実施した。投与期間は 28 日以上とした（雌は発情間期を示す動物を選抜して、計画殺に供した）。

表 31 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	5000 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、一般状態観察、体重及び摂餌量測定し、4 週間投与終了後血清中副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）及びコルチコステロン測定、副腎（雌雄）及び卵巣重量測定、肉眼的病理検査を実施した。剖検後は、副腎（雌雄）及び卵巣の病理組織学的

検査及び電子顕微鏡 (EM) 検査、副腎 (各群雌雄各 8 匹) の glyceraldehyde-3-phosphatase dehydrogenase (GAPDH)、CYP11A1、CYP11B1、Neutral cholesteryl ester hydrolase (NCEH)、Hormone-sensitive lipase (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) を測定した。

得られた結果は表 32 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、体重値及び摂餌量、投与終了後測定した血清中 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。臓器重量測定において、5000 ppm 投与群雌の卵巢比重量が有意に増加したが、100 及び 5000 ppm 投与群で各 1 匹に卵巢のう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。従って、5000 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、5000 ppm 投与群雌雄で 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、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 57)

表 32 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
5000 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・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・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)*、 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. 総合評価

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。

ラットを用いた動物体内運命試験において、血漿中濃度は、投与後 1~4 時間で最高濃度に達し、2 相性の 1 次反応に従って減衰した。血漿中濃度の最終消失相（第 2 相）の半減期は、12~22 時間であった。組織中の濃度は、肝臓及び腎臓に  $^{14}\text{C}$  の分布が認められたが、速やかに尿及び糞中に排泄された。呼気への排泄は認められなかった。主要臓器・組織中の  $^{14}\text{C}$  濃度の半減期は 9~30 時間で血漿中の半減期と大差はなく、臓器・組織への貯留性・蓄積性は低く、残留性は認められなかった。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、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、さらに抱合体化が認められた。

みかん、なす、及びりんごを用いた植物体内運命試験において、各作物に茎葉散布した後の果実及び葉表面上で、代謝分解され、植物体内への放射能の移行はわずかであった。作物により代謝経路に違いはなく、主代謝経路は 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、主な代謝物は B-1 であった。

土壌中運命試験を実施し、好気土壌中での分解半減期は 2.76 日であり、最終的に二酸化炭素まで分解された。主な分解経路は 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、主たる分解物は B-1 であった。

PH4.0、5.0、7.0 及び 9.0 の緩衝液中での加水分解試験において、25°C での半減期は、それぞれ 7.7 日、6.0 日、9.8 時間、及び 10.3 分であった。加水分解経路は 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とベンジル位との間の開裂であった。水中光分解試験において、pH5.0 の緩衝液ならびに河川水中での半減期はそれぞれ 3.3 及び 2.7 時間であった。水中光分解経路はカルボキシ基又は 2-トリフルオロメチルベンゾイル基の転位、2-トリフルオロメチルベンゾイル基の開裂であった。

火山灰軽埴土、沖積埴壤土を用いて、シフルメトフェン及び B-1 を分析対象化合物として土壌残留試験（容器内及び圃場）を実施した。推定半減期はシフルメトフェンとして 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。

野菜、果実及び茶を用いて、シフルメトフェン及び B-1 を分析対象化合物として、作物残留試験を実施した。その結果、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、散布後 14 日にはそれぞれ 3.0 mg/kg 及び 3.1 mg/kg、散布後 21 日にはともに検出限界以下に減衰した。

ラットの急性経口  $\text{LD}_{50}$  は雌で 2000mg/kg 体重超、経皮  $\text{LD}_{50}$  は雌雄で 5000mg/kg 体重超、吸入  $\text{LC}_{50}$  は雌雄で 2.65 mg/L/4 時間超であった。

代謝物 B-1 及び原体混在物 AB-13 の急性経口  $\text{LD}_{50}$  はラットの雌で 2000mg/kg 体重超であり、代謝物 AB-6、AB-7、原体混在物 AB-8、AB-11 及び AB-12 の急性経口  $\text{LD}_{50}$  はマウスの雌で 2000mg/kg 体重超であった。

ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験では、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。また、モルモットを用いたシフルメトフェンの皮膚感作性試験では、皮膚感作性は陽性であった。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、ラットで 16.5mg/kg 体重/日、マウスで 117mg/kg

体重/日、イヌで 300mg/kg 体重/日であった。

慢性毒性試験で得られた無毒性量は、ラットで 18.8mg/kg 体重/日、イヌで 30mg/kg 体重/日であった。

発がん性試験で得られた無毒性量は、ラットで 16.5mg/kg 体重/日、マウスで 144mg/kg 体重/日であった。発がん性は認められなかった。

繁殖毒性試験で得られた無毒性量は、ラットの親動物で 13.8mg/kg 体重/日、児動物で 9.21mg/kg 体重/日であった。繁殖能への影響は認められなかった。

発生毒性試験で得られた無毒性量は、ラットの母動物で 50mg/kg 体重/日、胎児で 50mg/kg 体重/日、ウサギの母動物で 250mg/kg 体重/日、胎児で 50 mg/kg 体重/日であった。催奇形性は認められなかった。

以上のイヌ、ラット及びマウスを用いた各種試験において、副腎の重量増加を伴う副腎の肥大、白色化、副腎のび漫性皮質細胞肥大及び空胞化等が高頻度に認められた。

これらの変化について、その可逆性を検討するため、ラットに 2 週間シフルメトフェンを混餌投与した後 2 週間休薬させる群を設定した回復試験を実施した。その結果、回復群において副腎の病理組織学的変化は認められなかった。このことから、各種試験で認められた副腎の病理学的変化は、回復可能な可逆的変化であることが示された。

ラットを用いた毒性発現機序に関する試験の結果、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、副腎のホルモン感受性リパーゼ (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。

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由来の培養細胞を用いた染色体異常試験、ICR マウスを用いた小核試験が実施された。いずれの試験結果も全て陰性であった。

代謝物 B-1、AB-6、AB-7 及び原体混在物 AB-13、AB-8、AB-11、AB-12 の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されており、いずれの試験結果も陰性であった。

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 33 に示されている。

表 33 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	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	雄：16.5 雌：19.0	雄：54.5 雌：62.8	雄：肝比重量増加等 雌：副腎比重量増加、副腎び漫 性皮質細胞空胞化/肥大及び卵 巣間質細胞空胞化等
	1年間 慢性毒性 試験	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等
	2年間 発がん性 試験	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 び子宮角腺腔拡張 (発がん性は認められない)
	2世代 繁殖試験	親動物 P世代 雄：30.6 雌：13.8 F <sub>1</sub> 世代 雄：33.2 雌：14.0 児動物* P世代 (F <sub>1</sub> 雄/雌)：9.2/13.8 F <sub>1</sub> 世代 (F <sub>2</sub> 雄/雌)：10.0/14.0	親動物 P世代 雄：89.4 雌：46.6 F <sub>1</sub> 世代 雄：99.8 雌：49.3 児動物* P世代 (F <sub>1</sub> 雄/雌)：30.6/46.6 F <sub>1</sub> 世代 (F <sub>2</sub> 雄/雌)：33.2/49.3	親動物及び児動物 雌雄：副腎重量増加等 (繁殖能に対する影響は認め られない)
	発生毒性 試験	母動物：50 胎児：50	母動物：250 胎児：250	母動物：副腎重量増加、副腎皮 質細胞空胞化 胎児：胸骨分節不完全骨化の同 腹数増加 (催奇形性は認められない)
	マウス	90日間 亜急性 毒性試験	雄：117 雌：150	雄：348 雌：447
18カ月間 発がん性 試験		雄：156 雌：144	雄：537 雌：483	雌雄：副腎び慢性皮質細胞空胞 化
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	雄：300 雌：300	雄：1000 雌：1000	雌雄：体重増加抑制、副腎皮質 の微細空胞化及び束状帯大型 空胞等
	1年間 慢性毒性 試験	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



動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 <sup>1</sup>
ウサギ	催奇形性 試験	母動物：250 胎児：50	母動物：1000 胎児：250	母動物：摂餌量低下等 胎児：胸椎及び肋骨の平均骨化 数増加、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)

<sup>1</sup>：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

\*：児動物の哺育期の検体摂取量は親動物の検体摂取量を用いる。

食品安全委員会は、各試験の無毒性量の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/日であったので、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	0.092mg/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)	9.21mg/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-6	[4-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)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
A-22	(4- <i>tert</i> -ブチルフェニル)アセトニトリルの水酸化体
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)プロピオノニトリル
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)プロピオノニトリル
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-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
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))
BUN	尿素窒素
Ca	カルシウム
C <sub>max</sub>	最高薬物濃度
CRE	クレアチニン
EM	電子顕微鏡
FIB	フィブリノーゲン
γ-GTP	γ-グルタミントランスぺプチターゼ
GAPDH	Glyceraldehyde-3-phosphatase dehydrogenase
Glob	グロブリン
HSL	Hormone-sensitive lipase
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MCH	平均血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Na	ナトリウム
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
TAR	総処理放射能
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高薬物濃度到達時間
TP	トロンボプラスチン時間
TRR	総残留放射能
T <sub>1/2</sub>	半減期
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 実施年	試験 圃場数	使用量	回数 (回)	PHI (日)	シフルメトフェン		代謝物 B-1		シフルメトフェン 及び代謝物 (B-1) の合計
					最高値	平均値	最高値	平均値	
なす (施設) 果実 2003年	2	399-400 g ai/ha	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*
すいか (施設) 果肉 2003年	2	391-400 g ai/ha	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	2	400-500 g ai/ha	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*
温州みかん (施設) 果肉 2003年	2	1000-2000 g ai/ha	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
温州みかん (施設) 果皮 2003年	2	1000-2000 g ai/ha	2	1	10.78	6.53	<0.50	<0.31	6.85
			2	7	6.49	5.28	<0.50	<0.31	5.60
			2	14	7.57	4.91	<0.50	<0.31	5.22
夏みかん (露地) 果実 2003年	2	1000-2800 g ai/ha	2	1	2.22	1.29	<0.12	<0.12	1.41
			2	7	1.93	1.04	<0.12	<0.12	1.16
			2	14	1.45	0.77	<0.12	<0.12	0.90
			2	28	0.66	0.42	0.12	0.12*	0.54
			2	45	0.43	0.26	0.16	0.14*	0.39
夏みかん (施設) 果実 2003年	2	1000-2800 g ai/ha	2	60	0.22	0.16	0.21	0.15*	0.31
			2	1	1.99	1.14	<0.12	<0.12	1.26
			2	7	1.92	1.02	<0.12	<0.12	1.14
			2	14	1.03	0.58	<0.12	<0.12	0.70
			2	28	0.40	0.24	<0.12	<0.12	0.30
すだち (露地) 果実 2003年	1	1000 g ai/ha	2	45	0.29	0.19	<0.12	<0.12	0.36
			2	60	0.31	0.20	<0.12	<0.12	0.32
			2	1	4.24	4.14	<0.12	<0.12	4.26
			2	7	3.39	3.25	<0.12	<0.12	3.58
			2	14	2.27	2.19	<0.12	<0.12	3.15
			2	28	0.42	0.40	<0.12	<0.12	1.20

作物名 実施年	試験 圃場数	使用量	回数 (回)	PHI (日)	シフルメトフェン		代謝物 B-1		シフルメトフェン 及び代謝物 (B-1) の合計
					最高値	平均値	最高値	平均値	
りんご (露地) 果実 2003年	2	70 g ai/ha	2	1	0.96	0.67	<0.12	<0.12	0.79
			2	7	0.64	0.41	<0.12	<0.12	0.53
			2	14	0.30	0.18	<0.12	<0.12	0.30
			2	28	0.17	0.12*	<0.12	<0.12	0.24*
なし (露地) 果実 2003年	2	700-800 g ai/ha	2	1	0.96	0.58	<0.12	<0.12	0.70
			2	7	0.68	0.40	<0.12	<0.12	0.52
			2	14	0.44	0.18	<0.12	<0.12	0.30
			2	28	0.21	0.12	0.14	0.125*	0.25
もも (露地) 果肉 2003年	2	800 g ai/ha	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	2	700 g ai/ha	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	2	800 g ai/ha	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	2	700 g ai/ha	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
おうとう (施設) 果実 2003年	2	800-1000 g ai/ha	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	2	400 g ai/ha	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

作物名 実施年	試験圃 場数	使用量	回数 (回)	PHI (日)	シフルメトフェン		代謝物 B-1		シフルメトフェン 及び代謝物 (B-1) の合計
					最高値	平均値	最高値	平均値	
かぼす (露地) 果実 2003年	1	1000 g ai/ha	2	1	3.14	3.10	<0.12	<0.12	3.22
			2	7	1.22	1.12	<0.12	<0.12	1.24
			2	14	1.49	1.35	<0.12	<0.12	1.47
			2	28	0.71	0.68	<0.12	<0.12	0.80
茶 (露地) 荒茶 2003年	2	800 g ai/ha	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	2	800 g ai/ha	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。

・全てのデータが検出限界以下の場合は検出限界値の平均に<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)
りんご	0.67	35.3	23.6	36.2	24.2	30.0	20.1	35.6	23.8
なし	0.70	5.2	3.64	4.5	3.15	5.4	3.78	3.2	2.24
もも	10.2	0.5	5.10	0.7	7.14	4.0	40.8	0.1	1.02
おうとう	2.52	0.1	0.25	0.1	0.25	0.1	0.25	0.1	0.25
いちご	1.02	0.3	0.31	0.4	0.41	0.1	0.10	0.1	0.10
なす	0.86	4.0	0.34	0.9	0.77	3.3	2.83	5.7	4.90
すいか	0.17	0.3	0.05	0.1	0.01	0.1	0.01	0.8	0.14
メロン	0.22	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02
みかん	6.85	41.6	290	35.4	242	45.8	314	42.6	292
なつみかん	1.41	0.1	0.14	0.1	0.14	0.1	0.14	0.1	0.14
すだち	4.26	0.4	1.70	0.1	0.43	0.1	0.43	0.6	2.56
かぼす	3.22	3.9	12.6	5.9	19.0	1.4	4.51	1.7	5.47
茶	8.98	3.0	26.9	1.4	12.6	3.5	31.4	4.3	38.6
合計			364.6		310		418		371

- 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年~12年の国民栄養調査(参照53~55)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)

<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、未公表
- 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
- 11 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
- 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ラットを用いた急性神経毒性試験
- 26 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
- 27 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
- 28 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
- 29 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
- 30 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
- 31 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
- 32 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
- 33 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
- 34 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
- 35 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
- 36 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
- 37 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
- 38 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
- 39 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
- 40 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
- 41 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
- 42 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
- 43 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
- 44 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

- 45 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
- 46 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
- 47 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
- 48 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
- 49 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
- 50 食品健康影響評価について : 食品安全委員会第 117 回会合資料 1-1 (URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai1117/dai117kai-siryoul-1.pdf>)
- 51 「シフルメトフェン」の食品衛生法 (昭和 22 年法律第 233 号) 第 11 条第 1 項の規定に基づく、食品中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について : 食品安全委員会第 117 回会合資料 1-2 (URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai117/dai117kai-siryoul-2.pdf>)
- 52 食品安全委員会農薬専門調査会第 38 回会合 (URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai38/index.html>)
- 53 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
- 54 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
- 55 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
- 56 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
- 57 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
- 58 食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会第 7 回会合 (URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2\\_dai7/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai7/index.html))
- 59 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会第 10 回会合 (URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai\\_dai10/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai10/index.html))