

# 農薬評価書

## シフルメトフェン (第3版)

2012年3月  
食品安全委員会

## 目次

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

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

## <審議の経緯>

### －第1版関係－

- 2005年 10月 3日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：なす、すいか、茶等）
- 2005年 10月 21日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1021004号）（参照1～49）
- 2005年 10月 24日 関係書類の接受
- 2005年 10月 27日 第117回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2005年 12月 14日 第39回農薬専門調査会
- 2006年 9月 6日 追加資料受理（参照53、54）
- 2007年 1月 15日 第7回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 2007年 2月 7日 第10回農薬専門調査会幹事会
- 2007年 2月 22日 第179回食品安全委員会（報告）
- 2007年 2月 22日から3月23日 国民からの御意見・情報の募集
- 2007年 4月 18日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2007年 4月 19日 第187回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照55）
- 2007年 10月 26日 残留農薬基準告示（参照56）、初回農薬登録

### －第2版関係－

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

### －第3版関係－

- 2011年 8月 25日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：やまのいも、食用ぎく等）
- 2011年 10月 6日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安1006第16号）
- 2011年 10月 11日 関係書類の接受（参照62～64）
- 2011年 10月 13日 第403回食品安全委員会（要請事項説明）

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

**<食品安全委員会委員名簿>**

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

\*：2007年2月1日から

\*\*：2007年4月1日から

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

\*：2009年7月9日から

\*：2011年1月13日から

**<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>**

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

\*：2005年10月1日から

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

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

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

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

(2008年3月31日まで)

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

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

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

\* : 2007年4月11日から

## 要 約

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

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

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

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

が示唆されている。

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



## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺虫剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：シフルメトフェン

英名：cyflumetofen (ISO名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：2-メトキシエチル=(*RS*)-2-(4-*tert*-ブチルフェニル)-2-シアノ-3-  
オキシソ-3-( $\alpha,\alpha,\alpha$ -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-( $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro-*o*-tolyl)propionate

#### CAS (No. 400882-07-7)

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

英名：2-methoxyethyl  $\alpha$ -cyano- $\alpha$ -[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]  
- $\beta$ -oxo-2-(trifluoromethyl)benzenepropanoate

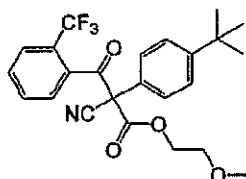
### 4. 分子式

$C_{24}H_{24}F_3NO_4$

### 5. 分子量

447.5

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

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

## II. 安全性に係る試験の概要

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

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) 吸収

##### ① 血中濃度推移

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

血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

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

表 1 血漿中薬物動態学的パラメータ

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

##### ② 吸収率

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

## (2) 分布

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

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

表 2 主要組織の残留放射能濃度 (µg/g)

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

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

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

### (3) 代謝

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

糞、尿及び胆汁中における代謝物は表3に示されている。

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

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

表3 糞、尿及び胆汁中における代謝物 (%TAR)

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

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

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

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

#### (4) 排泄

##### ① 尿及び糞中排泄

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

投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

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

表 4 投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

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

1) ケージ洗浄液を含む。

##### ② 胆汁中排泄

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

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

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

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

表 5 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率(%TAR)

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

1) ケージ洗浄液を含む。

## 2. 植物体内運命試験

### (1) みかん

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

みかんの果実及び葉試料中の残留放射能及び代謝物は表 6 に示されている。

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

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

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

シフルメトフェンのみかんにおける主要代謝反応は、2-トリフルオロメチ

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

表 6 みかんの果実及び葉試料中の残留放射能及び代謝物

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

## (2) なす

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

なすの果実及び葉試料中の残留放射能及び代謝物は表 7 に示されている。

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

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

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

葉における残留放射能の主要成分も親化合物であった。その他に、果実と

同じ代謝物が検出されたが、10%TRRを超えるものはなかった。(参照5)

表7 なすの果実及び葉試料中の残留放射能及び代謝物

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

—: 検出されず

### (3) りんご

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

りんごの果実及び葉試料中の残留放射能及び代謝物は表8に示されている。

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

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

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



表 8 りんごの果実及び葉試料中の残留放射能及び代謝物

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

—：検出されず

### 3. 土壤中運命試験

#### (1) 好氣的土壤中運命試験

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

非滅菌土壌では、処理後 181 日で 27.6～39.3% TAR が <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> として消失し、抽出液に 29.9～30.7% TAR、抽出残渣に 30.7～37.9% TAR 認められた。シフルメトフェンの推定半減期は 2.76 日であった。

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

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

滅菌土壌では、処理後 30 日における <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> への分解は 0.1 未満～4.1% TAR であり、抽出液に 61.0～83.6% TAR、抽出残渣に 19.7～42.7% TAR 認められた。（参照 7）

#### (2) 土壌吸着試験

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

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

#### 4. 水中運命試験

##### (1) 加水分解試験 (滅菌緩衝液)

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

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

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

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

##### (2) 加水分解試験 (緩衝液)

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

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

##### (3) 水中光分解運命試験 (緩衝液及び河川水)

pH 5.0 の酢酸緩衝液及び pH 7.5 の河川水 (茨城) に [ter-<sup>14</sup>C]シフルメトフェン又は [tri-<sup>14</sup>C]シフルメトフェンを 0.01 mg/L となるように添加した後、25±1°C でフィルター付のキセノンショートアークランプ (光強度: 180 W/m<sup>2</sup>、波長範囲: 290~800 nm) を 48 時間連続照射し、水中光分解試験が

実施された。

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

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

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

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

## 5. 土壌残留試験

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

表 9 土壌残留試験成績（原体及び分解物 B-1）

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

1) 容器内試験では原体、圃場試験では 20%フロアブル剤を使用

表 10 土壌残留試験成績（分解物）

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

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

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

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

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

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

### (2) 推定摂取量

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

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

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

## 7. 一般薬理試験

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

表 12 一般薬理試験

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢 神経系	一般状態 (Irwin 法)	ラット	雄 6	0、2,000 (経口) <sup>a</sup>	2,000	—	影響なし
呼吸・ 循環器系	呼吸数、血圧、 心拍数、心電図	イヌ	雄 4	0、2,000 (経口) <sup>b</sup>	2,000	—	影響なし

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

## 8. 急性毒性試験

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

表 13 急性毒性試験結果概要 (原体)

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

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

表 14 急性毒性試験結果概要 (代謝物及び原体混在物)

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

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性

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

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

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

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

表 15 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

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

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

表 16 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

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

<sup>1</sup> 体重比重量のことを比重量という (以下同じ)。

## (2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）

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

表 17 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

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

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

表 18 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

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

## (3) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）

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

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で投与後 7 週に MCHC の高値、雌で投与後 13 週に BUN の高値、300 mg/kg 体重/日投与群の雌で投与後 13 週に PT 時間の延長、30 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で投与後 13 週に単球比率の高値、投与後 7 及び 13 週に $\gamma$ 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、投与量との明確な関連性も認められないことから、検体投与の影響ではないと考えられた。また、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で下垂体の絶対及び比重量増加、300 mg/kg 体重/日投与群の雌で甲状腺及び膵臓の比重量増加がみられたが、病理組織学的検査ではこれらの臓器に関連した所見が認められなかったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

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

表 19 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <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 1,500 ppm : 平均検体摂取量は表 20 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 20 1 年間慢性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

検体投与に関連した死亡率の増加は認められなかった。



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

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

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

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

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