

農薬評価書

シフルフェナミド

2009年4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	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. 安全性に係る試験の概要	7
1. 動物体内運命試験	7
(1) ラット	7
(2) イヌ	12
2. 植物体内運命試験	15
(1) きゅうり	15
(2) りんご	16
(3) 小麦	17
3. 土壌中運命試験	18
(1) 好氣的土壌中運命試験	18
(2) 土壌吸着試験	18
4. 水中運命試験	18
(1) 加水分解試験	18
(2) 水中光分解試験	19
5. 土壌残留試験	19
6. 作物残留試験	20
7. 一般薬理試験	20
8. 急性毒性試験	21
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	23
10. 亜急性毒性試験	23
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	23
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	24

(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	24
(4) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	25
(5) 28日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	25
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験	26
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	26
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	26
(3) 18カ月間発がん性試験 (マウス)	27
1 2. 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)	29
(3) 発生毒性試験 (ウサギ) ①	29
(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ②	30
1 3. 遺伝毒性試験	31
1 4. その他の試験	33
(1) イヌの脳に認められた空胞化に関する検討	33
(2) マウスの肝細胞腫瘍発生に関する検討	35
(3) ラットの甲状腺腫瘍発生及び精巣間細胞過形成に関する検討	36
(4) シフルフェナミドを投与したイヌで増加した血清 ALP の同定と活性測定	37
(5) カルニチン依存性パルミトイル基転移酵素に対する影響	38
(6) シフルフェナミドのエストロゲン様作用に関する検討	38
(7) ラットの尿量減少の作用機序に関する検討	39
 III. 食品健康影響評価	 40
・別紙 1: 代謝物/分解物等略称	44
・別紙 2: 検査値等略称	46
・別紙 3: 作物残留試験	48
・参照	52

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示 (参照 1)
2008年 3月 25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 0325007 号)、関係書類の接受 (参照 2、3)
2008年 3月 27日 第 231 回食品安全委員会 (要請事項説明) (参照 4)
2008年 9月 10日 第 15 回農薬専門調査会確認評価第二部会 (参照 5)
2009年 1月 21日 第 47 回農薬専門調査会幹事会 (参照 6)
2009年 3月 5日 第 276 回食品安全委員会 (報告)
2009年 3月 5日 より 4月 3日 国民からの御意見・情報の募集
2009年 4月 14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
2009年 4月 16日 第 276 回食品安全委員会 (報告)
(同日付け厚生労働大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

見上 彪 (委員長)
小泉直子 (委員長代理)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
本間清一

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	布柴達男
林 真 (座長代理)	佐々木有	根岸友恵
赤池昭紀	代田真理子	平塚 明
石井康雄	高木篤也	藤本成明
泉 啓介	玉井郁巳	細川正清
上路雅子	田村廣人	松本清司
臼井健二	津田修治	柳井徳磨
江馬 眞	津田洋幸	山崎浩史
大澤貫寿	出川雅邦	山手丈至
太田敏博	長尾哲二	與語靖洋
大谷 浩	中澤憲一	吉田 緑
小澤正吾	納屋聖人	若栗 忍
小林裕子	西川秋佳	

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子

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
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵

根本信雄
平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
松本清司
本間正充
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

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

要 約

アミドキシム骨格を有する殺菌剤であるシフルフェナミド (CAS No. 18409-60-3) について、農薬抄録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 (ラット及びイヌ)、植物体内運命 (きゅうり、りんご及び小麦)、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 (イヌ)、慢性毒性/発がん性併合 (ラット)、発がん性 (マウス)、2 世代繁殖 (ラット)、発生毒性 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、シフルフェナミド投与による影響は主に肝臓、腎臓、心臓、甲状腺、精巣及び脳 (イヌ) に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、雄ラットで甲状腺ろ胞細胞腺腫、雄マウスで肝細胞腺腫の増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量の低値が、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の 4.1 mg/kg 体重/日及びラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の 4.4 mg/kg 体重/日であったので、これらを根拠として、最小値である 4.1 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.041 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：シフルフェナミド

英名：cyflufenamid (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(Z)-N[α-(シクロプロピルメトキシイミノ)-2,3-ジフルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-フェニルアセトアミド

英名：(Z)-N[α-(cyclopropylmethoxyimino)-2,3-difluoro-6-(trifluoromethyl)benzyl]-2-phenylacetamide

CAS (No. 180409-60-3)

和名：(Z)-N[[[(シクロプロピルメトキシ)アミノ][2,3-ジフルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチレン]ベンゼンアセトアミド

英名：(Z)-N[[[(cyclopropylmethoxy)amino][2,3-difluoro-6-(trifluoromethyl)phenyl]methylene]benzeneacetamide

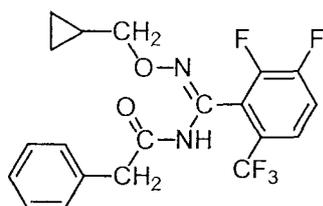
4. 分子式

C₂₀H₁₇F₅N₂O₂

5. 分子量

412.36

6. 構造式



7. 開発の経緯

シフルフェナミドは、日本曹達株式会社が開発したアミドキシム骨格を有する殺菌剤である。麦類、いちご、メロン等のうどんこ病及び灰星病に防除効果を示す。作用機構は解明されていない。

我が国では2002年12月24日に初回農薬登録されている。海外においては、韓国及びイスラエルで登録済みである。

ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2007年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照2）

各種運命試験（II.1~4）は、シフルフェナミドのフッ素原子が結合したフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（[phe- ^{14}C]シフルフェナミド）及びシクロプロパン環の2及び3位の炭素を ^{14}C で標識したもの（[cyc- ^{14}C]シフルフェナミド）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フェナミドに換算した。代謝物/分解物等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 [phe- ^{14}C]シフルフェナミド

a. 吸収

a) 血中濃度推移

SDラット（一群雌雄各5匹）に[phe- ^{14}C]シフルフェナミドを10 mg/kg 体重（以下、[1.]において「低用量」という。）または200 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、血中濃度推移について検討された。

血漿及び赤血球中放射能濃度推移は表1に示されている。

血漿及び赤血球中における最高濃度到達時間（ T_{\max} ）は、低用量群よりも高用量群の方が遅くなることが示唆された。血漿中あるいは赤血球中最高濃度（ C_{\max} ）は、両群の雌雄において赤血球よりも血漿の方が約2倍高かった。血漿中における消失半減期（ $T_{1/2}$ ）は高用量群の雌を除き、20時間以内であり、比較的速やかに消失した。（参照2）

b) 吸収率

胆汁中排泄試験[1.(1)①d.b)]より得られた胆汁、尿、糞、肝臓及びカーカス¹中の放射能濃度から算出した吸収率は、低用量群の雄及び雌でそれぞれ70.4及び85.3%、高用量群の雄及び雌でそれぞれ40.6及び50.8%であった。

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという。

表 1 血漿及び赤血球中放射能濃度推移

投与量		10 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重	
性別		雄	雌	雄	雌
血漿	T _{max} (時間)	4	1	12	6
	C _{max} (µg/g)	1.4	0.8	17.7	6.2
	T _{1/2} (時間)	15.5	14.2	19.4	34.1
赤血球	T _{max} (時間)	4	1	12	24
	C _{max} (µg/g)	0.7	0.40	9.5	3.6
	T _{1/2} (時間)	—	70.8	—	—

— : 推定値の標準誤差が大きかったので信頼できる値が得られなかった。

b. 分布

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に [phe-¹⁴C] シフルフェナミドを低用量または高用量で単回経口投与、あるいは低用量で 14 日間反復投与し、体内分布試験が実施された。

低用量群の T_{max} (投与 4 時間後) において、雌雄の組織中放射能濃度は、消化管 (内容物を含む) 以外に肝臓で最も高かった。次いで腎臓、膵臓 (雌)、脂肪及び卵巣で高かったが、それ以外の臓器・組織では 1.0 µg/g 以下であった。組織中放射能濃度は経時的に減少し、投与 72 時間後では、肝臓で最も高く、その他に血漿中濃度より高い組織は、脂肪、消化管、副腎、骨髄 (雄)、精巣上体、脂肪 (雄)、心臓、腎臓、肺、筋肉、卵巣、膵臓、皮膚、胸腺 (雌)、子宮、全血及び赤血球であったが、いずれも 1.0 µg/g (総投与放射能 (TAR) の 1%) 以下となった。

高用量群の T_{max} (雄: 12 時間後、雌: 6 時間後) において、雌雄の組織中放射能濃度は、消化管 (内容物を含む) 以外に脂肪、肝臓及び副腎 (雌) で高かった。投与 72 時間後においては、それぞれの T_{max} における放射能濃度よりも減少 (1% TAR 以下) し、組織残留性は低いと考えられた。また、組織分布パターンに明らかな性別及び投与量による差は認められなかった。

反復投与群においても、単回投与群と同様の組織分布が認められ、その濃度は単回投与群の 2~4 倍であった。組織中の濃度は経時的に減少した。最終投与 168 時間後において最も高かったのは肝臓であった。(参照 2)

c. 代謝物同定・定量

排泄試験 [1. (1) ①d. a)] における単回投与群及び体内分布試験 [1. (1) ①b.] における反復投与群から得られた尿及び糞、胆汁中排泄試験 [1. (1) ①d. b)] で得られた胆汁ならびに体内分布試験 [1. (1) ①b.] における単回投与群及び反復投与群から得られた肝臓、腎臓、脂肪及び血漿を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。また、体内分布試験 [1. (1) ①b.] における単回投与群の投与 6 時間後に剖検して得られた脳を用いて代謝物同定・定量試験

が実施された。

尿中における主要代謝物は、低用量群、高用量群とも D (雄：10.7~13.6%TAR、雌：5.1~8.3%TAR) であった。その他に E が 1.0%TAR 以下で認められた。親化合物はいずれの投与群においても 0.1%TAR 未満であった。

糞中における主要代謝物は、低用量群では L (雄：10.9%TAR、雌：27.3%TAR) であった。親化合物は低用量群の雄で 3.7%TAR、雌で 4.6%TAR 認められた。その他の代謝物は 4.3%TAR 以下であった。高用量群における主要成分は親化合物 (雄：42.0%TAR、雌：50.5%TAR) であった。代謝物では L (雄：5.2%TAR、雌：7.9%TAR) が認められた。その他の代謝物は 2.3%TAR 以下であった。

反復投与後の尿中代謝物プロファイルは単回投与後の尿中と定性的に類似していた。尿中の主要代謝物は D (雄：7.2~14.4%TAR、雌：4.1~7.5%TAR) であった。その他に E が 3.0%TAR 以下で認められた。

反復投与後の糞中の主要成分は親化合物 (雄：27.3~31.0%TAR、雌：19.6~35.8%TAR) であった。代謝物では、L (雄：6.7~11.2%TAR、雌：19.6~51.3%TAR) が認められた。

胆汁中の代謝物プロファイルは、低用量群と高用量群とでは定性的に同等であった。主要代謝物は B12 分画 (K 及び M または N のグルクロン酸抱合体) であり、雄で 16.6~31.0%TAR、雌で 30.1~51.3%TAR であった。その他に同定された代謝物として、D、G、J、K 及び O が認められ、その最大値は 1.9%TAR であった。

血漿、肝臓、腎臓及び脂肪中の代謝物は尿、糞及び胆汁中で認められたものと共通であった。D 及び親化合物は、血漿、肝臓及び腎臓中の主要成分として認められた。E は反復投与後の腎臓から D に次いで多く検出された。脂肪組織からは親化合物が主要成分として、H が代謝物として認められた。

脳中における主要成分として、親化合物が脳中総残留放射能 (TRR) の 34.6% (2.4 µg/g) 検出され、未同定代謝物 BE4 が 48.3%TRR (3.4 µg/g) が検出された。これらの 2 種類の化合物はイヌの脳からも検出されたが、イヌでは親化合物が主要成分であり、未同定代謝物は微量であった。(参照 2)

d. 排泄

a) 尿及び糞中排泄

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に [phe-¹⁴C] シフルフェナミドを低用量または高用量で単回経口投与、あるいは低用量で 14 日間反復投与して、最終投与後 168 時間の尿及び糞を用いて、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 2 に示されている。

単回経口投与群では両群とも 95%TAR 以上が 72 時間以内に尿及び糞中

に排泄された。主要排泄経路は糞中であつた。尿への排泄は雌より雄の方が多く、また、高用量群より低用量群の方が多かつた。反復投与群においても、単回投与群と同様の排泄パターンが認められた。(参照 2)

表 2 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法		単回経口				反復経口	
投与量		10 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与後 168 時間	尿	31.4	17.9	23.8	10.6	35.2	17.5
	糞	66.3	80.8	76.9	88.4	93.4	111

注) 尿中排泄率の値はケージ洗浄液を含む。

b) 胆汁中排泄

胆管カニューレションした SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に [phe-¹⁴C] シフルフェナミドを低用量または高用量で単回経口投与し、投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞を用いて、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 3 に示されている。

投与 48 時間後までに、低用量群で 61~77%TAR、高用量群で 34~43%TAR が胆汁中に排泄され、胆汁が主要排泄経路であると考えられた。低用量群では、胆汁中の放射能の大部分が最終的に糞中に排泄され、腸肝循環が示唆された。(参照 2)

表 3 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	性別	胆汁	尿	糞
10 mg/kg 体重	雄	60.6	8.5	24.2
	雌	77.4	5.6	15.6
200 mg/kg 体重	雄	33.5	6.0	61.5
	雌	43.2	3.6	54.3

注) 尿中排泄率の値はケージ洗浄液を含む。

② [cyc-¹⁴C]シフルフェナミド

a. 吸収

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に[cyc-¹⁴C]シフルフェナミドを低用量で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿及び赤血球中放射能濃度推移は表 4 に示されている。

[cyc-¹⁴C]シフルフェナミドの吸収及び消失速度は雌雄のラットにおいて速く、血漿における放射能濃度推移は[phc-¹⁴C]シフルフェナミドの試験結果とほぼ同等であった。（参照 2）

表 4 血漿及び赤血球中放射能濃度推移

性別		雄	雌
血漿	T _{max} (時間)	2	2
	C _{max} (µg/g)	1.3	0.9
	T _{1/2} (時間)	6.5	7.9
赤血球	T _{max} (時間)	2	2
	C _{max} (µg/g)	0.3	0.4
	T _{1/2} (時間)	25.3	9.0

b. 分布

排泄試験[1. (1)②d.]において投与 168 時間後に得られたラットの組織を用いて、体内分布試験が実施された。

投与 168 時間後における組織中の放射能は、雌雄とも脂肪で最も高く（雄：2.30 µg/g、雌：1.82 µg/g）、次いで甲状腺（雄：0.97 µg/g、雌：0.92 µg/g）、精巣上体（雄：0.86 µg/g）であった。副腎、肝臓、卵巣、膵臓、前立腺及び皮膚（雌のみ）では 0.3~0.6 µg/g 認められた。その他の組織では 0.3 µg/g 未満であった。（参照 2）

c. 代謝物同定・定量

排泄試験[1. (1)②d.]において得られた尿及び糞を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中代謝物のプロファイルは雌雄で同等であった。

尿中における主要代謝物は S（雄：30.0%TAR、雌：18.0%TAR）、糞中における主要代謝物は L（雄：33.4%TAR、雌：41.4%TAR）であり、その他に糞中からは J（雄：3.2%TAR、雌：1.6%TAR）及び K（雄：4.5%TAR、雌：9.8%TAR）が検出された。

シフルフェナミドのラット体内における主要代謝経路は、①親化合物の加水分解による C の生成後、還元されて D となり、さらに脱アミノ化されて E を生成する経路、②親化合物のフェニル基の水酸化による K または J の生成

後、さらに水酸化されてLとなり、その後メトキシ誘導体MまたはNとなった後、最終的にグルクロン酸抱合される経路と考えられた。その他に、 α 位の水酸化によるHの生成、シクロプロピルメトキシ部分の開裂を経てOを生成する経路が考えられた。(参照2)

d. 排泄

SDラット(一群雌雄各4匹)に[cyc- 14 C]シフルフェナミドを低用量で単回経口投与して、最終投与後168時間の尿及び糞を用いて、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5に示されている。

[phe- 14 C]シフルフェナミドを用いた試験と同様、投与後72時間以内に85%TARが尿及び糞へ排泄され、主要排泄経路は糞であった。また、尿への排泄は雌より雄の方が多く性差が認められた。(参照2)

表5 投与後168時間の尿及び糞中排泄率(%TAR)

性別	雄		雌	
	尿	糞	尿	糞
投与後168時間	31.7	56.9	19.7	69.5

注) 尿中排泄率の値はケージ洗浄液を含む。

(2) イヌ

① 吸収

ビーグル犬(雌2匹)に[phe- 14 C]シフルフェナミドを200 mg/kg体重で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度推移は表6に示されている。(参照2)

表6 血漿中放射能濃度推移

試料	パラメータ	平均値
血漿	T _{max} (時間)	3
	C _{max} (μ g/g)	12.1
	T _{1/2} (時間)	7.9

② 分布

排泄試験[1.(2)④]において投与後2週間の間隔をあけた後、[phe- 14 C]シフルフェナミドを200 mg/kg体重で単回経口投与し、投与3時間後(T_{max})に剖検して得られたイヌの組織を用いて、体内分布試験が実施された。

投与3時間後における組織中濃度は表7に示されている。

放射能濃度は胆汁で最も高く、肝臓、血漿及び脳中の放射能濃度は低かつ

た。脳脊髄液中の濃度は検出限界未満であった。(参照 2)

表 7 投与 3 時間後における組織中濃度

組織	平均値 (µg/g)
胆汁	4,340
脳	4.2
脳脊髄液	<LOD
肝臓	50.4
血漿	11.1

LOD : 検出限界

③ 代謝物同定・定量

a. 単回投与

排泄試験 [1. (2) ④] 及び体内分布試験 [1. (2) ②] において得られた尿、糞、血漿、肝臓及び脳を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

血漿、肝臓及び脳中代謝物は表 8 に示されている。

尿中の主要代謝物は D (4.5% TAR) であった。糞中の主要成分は親化合物 (58.1% TAR) であり、その他微量代謝物として D、H、K 等が検出された (3% TAR 未満)。胆汁中の主要代謝物は未同定代謝物の B7 及び B8 でありそれぞれ 48.0 及び 35.7% TRR が検出され、これらはグルクロン酸抱合体の類縁体と考えられた。酵素処理した胆汁からは D、G、H 及び L が検出された (D が最大 3.1% TRR)。血漿、肝臓及び脳中の主要成分はいずれも親化合物であった。主要代謝物として、血漿では未同定代謝物 P5 (14.1% TRR) 及び P6 (27.3% TRR)、肝臓では L6 (24.5% TRR) 及び L8 (19.1% TRR) が検出され、脳では 10% TRR を超える代謝物はなかった。

以上の結果から、イヌとラットの尿及び胆汁中の代謝物プロファイルは類似していると考えられた。

イヌにおける主要代謝経路は、ラットの主要代謝経路と類似していた。①親化合物の加水分解による C の生成後、還元されて D となり、さらに脱アミノ化されて E を生成する経路、②親化合物のフェニル基の水酸化による K または J の生成後、さらに水酸化されて L となる経路が考えられた。その他に、 α 位の水酸化による H の生成、シクロプロピルメトキシ部分の開裂を経て O を生成し、O はさらにグルクロン酸抱合体に変換されるか、オキサゾール体 G に還元する経路が考えられた。(参照 2)

表 8 血漿、肝臓及び脳中代謝物 (%TRR)

試料	シフルフェナミド	代謝物
血漿	43.8	未同定代謝物(27.3)*
肝臓	14.4	D(3.0)、未同定代謝物(24.5)*
脳	79.2	未同定代謝物(7.8)*

*：未同定代謝物は最大値のみ示した。

b. 反復投与

ビーグル犬（雌 2 匹）に非標識シフルフェナミドを 1,500 ppm の用量で 26 週間混餌投与した後、[phe-¹⁴C]シフルフェナミドを 200 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与 4 時間後に剖検して得られた脳及び血漿を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

脳及び血漿中の放射能濃度及び代謝物は表 9 に示されている。

表 9 脳及び血漿中の放射能濃度及び代謝物

組織	放射能濃度 平均値 (µg/g)	シフルフェナ ミド (%TRR)	代謝物 (%TRR)
脳	1.7	20.6	D(13.1)、未同定代謝物(9.2)*
血漿	19.1	2.0	未同定代謝物(39.2)*

*：未同定代謝物は最大値のみ示した。

脳中の主要成分は親化合物であり、10%TRR を超える代謝物として D が検出された。血漿中の親化合物は 2.0%TRR のみ検出された。主要代謝物として、未同定代謝物 P6 及び P7 がそれぞれ 18.4 及び 39.2%TRR 検出された。

前投与したイヌにおける脳中主要成分は親化合物であり、前投与なしのイヌの試験結果[1. (2) ③a.]と同様であった。また、前投与なしのイヌの代謝試験で検出された 2 つの未同定代謝物 (10%TRR 未満) についても、前投与したイヌから検出され、脳中代謝物プロファイルは類似していた。

血漿中では、前投与なしのイヌから親化合物が 44%TRR 検出されたが、前投与したイヌからは 2.0%TRR であった。前投与したイヌで 10%TRR 以上検出された P6 及び P7 は前投与なしのイヌからも検出された。(参照 2)

④ 排泄

血中濃度推移検討試験[1. (2) ①]で投与後 96 時間に得られた尿及び糞を用いて、排泄試験が実施された。

投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率は、表 10 に示されている。

ラットを用いた試験と同様、投与後 48 時間以内に投与放射能の大部分が主に糞中を介して排泄された。(参照 2)

表 10 投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	平均値	
	尿	糞
投与後 96 時間	13.6	78.7

尿中排泄率の値はケージ洗浄液を含む。

2. 植物体内運命試験

(1) きゅうり

温室内で栽培した定植 2 カ月後のきゅうり (品種名: 相模半白) に、[p^{he-14}C] シフルフェナミドを 50 g ai/ha (以下、[2. (1)] において「通常薬量」という。) または 200 g ai/ha (以下、[2. (1)] において「高薬量」という。) で茎葉に散布し、植物体内運命試験が実施された。通常薬量処理区においては、処理 0、3、7、14 及び 31 日後、高薬量処理区においては処理 7 及び 35 日後に葉及び果実が採取された。また、定植 2 カ月後のきゅうり生育鉢の土壌表面に [p^{he-14}C] シフルフェナミドを通常薬量の用量で滴下し、処理 7 日後に葉、果実、つる、根及び土壌が採取された。

茎葉散布後及び土壌処理 7 日後の放射能分布は表 11 及び 12 に示されている。

茎葉散布試料において、果実中の残留放射能は試験期間を通じて総処理放射能 (TAR) の 1% 未満であった。土壌処理試料においては、シフルフェナミドはきゅうりの根から果実、葉等地上部への移行はほとんど認められなかった。

いずれの試料においても、残留放射能のほとんどがメタノール洗浄液及び水/メタノール抽出液中に存在し、抽出残渣中には 6.6% TRR 以下の残留放射能が認められただけであった。また、メタノール洗浄液及び水/メタノール抽出液中の放射能分布の比較から、シフルフェナミドは果実、葉ともに表面から内部へ移行性すると考えられた。

茎葉散布試料において、いずれの薬量の葉及び果実においても主要成分は親化合物であった [42.3~97.9% TRR (0.02~6.7 mg/kg)]。主要代謝物として、果実では K [通常薬量処理区で最大 8.6% TRR (0.03 mg/kg)、高薬量処理区で最大 7.6% TRR (0.016 mg/kg)、葉では P [通常薬量処理区で最大 8.6% TRR (0.03 mg/kg)、高薬量処理区で最大 3.8% TRR (0.25 mg/kg)] が認められた。その他に B、H 及び Q が同定されたが、主要代謝物も含めていずれも 10% TRR 未満であった。

きゅうりにおける主要代謝経路は、フェニル基 4 位及びベンジル基の α 位における水酸化であり、さらにそれらのグルコース抱合体を生成する経路であると考えられた。(参照 2)

表 11 茎葉散布後の放射能分布

分析部位	50 g ai/ha		200 g ai/ha	
	処理 0 日後	処理 31 日後	処理 7 日後	処理 35 日後
	%TAR(mg/kg)	%TAR(mg/kg)	%TAR(mg/kg)	%TAR(mg/kg)
葉	1.6(3.0)	0.9(1.3)	3.6(7.0)	3.5(6.7)
果実	0.2(0.06)	0.01(0.00)	0.7(0.2)	0.01(0.01)

表 12 土壌処理 7 日後の放射能分布

分析部位	地上部	根	土壌	計
%TAR(mg/kg)	0.3(0.01)	2.1(0.5)	92.1(0.2)	94.6(0.2)

(2) りんご

りんご（品種名：ゴールドデンデリシャス）の収穫の約 13 週前に、[phe-¹⁴C] シフルフェナミドを 270 g ai/ha の用量でりんご樹に散布し、植物体内運命試験が実施された。処理直後（葉のみ）、処理 3、6 及び 13 週後（果実成熟期）に葉及び果実が採取され、果実は果皮及び果肉に分けて試料とされた。

各部位の放射能分布は表 13 に示されている。

処理 13 週後には果実で 81.3%TRR、葉で 86.0%TRR が抽出された。洗浄液及び抽出液中の放射能分布の比較から、シフルフェナミドは果実及び葉の表面から内部へ移行すると考えられた。

果実及び葉における主要成分は親化合物であり、処理 13 週後の果実で 66.2%TRR (0.012 mg/kg)、葉で 16.9%TRR (0.13 mg/kg) 検出された。

代謝物として、B、P 及び R が同定されたが、果実ではいずれも 3%TRR 未満であった。葉においては P が処理 6 週後に最大 19.9%TRR (0.13 mg/kg) 検出されたが、その他の代謝物は 10%TRR 未満であった。

りんごにおける主要代謝経路として、シクロプロピルメトキシ基の脱離及び水酸化ならびにフェニル基 4 位における水酸化であり、そのいずれもさらにグルコース抱合体を形成する経路であると考えられた。（参照 2）

表 13 各部位の放射能分布

分画	果実		葉	
	処理 3 週後	処理 13 週後	処理 3 週後	処理 13 週後
	%TRR(mg/kg)	%TRR(mg/kg)	%TRR(mg/kg)	%TRR(mg/kg)
表面洗浄液	88.1(0.07)	52.3(0.009)	59.0(0.57)	27.7(0.21)
抽出液合計	7.0(0.005)	29.0(0.005)	33.3(0.32)	58.3(0.45)
果皮抽出液	2.4(0.002)	17.6(0.003)	—(—)	—(—)
果肉抽出液	4.6(0.004)	11.5(0.002)	—(—)	—(—)
未抽出残渣	4.9(0.004)	18.7(0.003)	7.7(0.08)	9.9(0.08)

— : 分析試料なし

(3) 小麦

プラスチック製のコンテナに播種し、屋外の網の中で育成した小麦（品種名：Riband）に、[phe-¹⁴C]シフルフェナミドを約 25 g ai/ ha（以下、[2. (3)]において「通常薬量」という。）または 100 g ai/ ha（以下、[2. (3)]において「高薬量」という。）で 2 回散布し、植物体内運命試験が実施された。処理約 2 時間後（第 1 回処理後：青刈り-1 及び根-1、第 2 回処理後：青刈り-2 及び根-2）、収穫約 7 週前（第 2 回処理 37 日後、わら-中間、穂、根-3）、収穫時（第 2 回処理の 11 週後、わら-成熟、殻、穀粒、根-4）に試料が採取された。

通常薬量散布後の小麦試料の各部位における放射能分布は表 14 に示されている。

通常薬量散布後の穀粒中の残留放射能は 0.005 mg/kg と低く、穀粒においてはこれ以上の分析は行われなかった。

高薬量を処理した小麦における主要成分は、いずれの試料においても親化合物であり、10.3~99.0%TAR (0.01~0.79 mg/kg) 検出された。その他の代謝物として、B、C、H、I、K 及び R が同定されたが、いずれも 5%TAR 未満 (0.03 mg/kg 以下) であった。

小麦における主要代謝経路は、ベンジル基の水酸化、シクロプロピルメトキシ基の脱離及び水酸化ならびにフェニル基 4 位における水酸化であり、いずれもさらにグルコース抱合体を形成する経路であると考えられた。（参照 2）

表 14 通常薬量散布後の小麦試料の各部位における放射能分布

試料	青刈り-1	根-1	青刈り-2	根-2	わら-中間	穂	根-3
mg/kg	0.80	0.02	0.65	0.09	0.58	0.02	0.10
試料	わら-成熟	殻	穀粒	根-4			
mg/kg	0.67	0.10	0.005	0.14			

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

[phe-¹⁴C]シフルフェナミドを、火山灰土・埴壤土（長野）に乾土あたり 0.3 mg/kg の用量（300 g ai/ha 相当）で土壌混和し、25±2℃の暗条件下で 180 日間インキュベートし、好氣的土壌中運命試験が実施された。

シフルフェナミドは経時的に分解し、処理直後の 95.5% TAR から処理 180 日後には 2.4% TAR 以下に減少した。主要分解物として C が処理 14 日後に最大 41.9% TAR、D が処理 60 日後に最大 21.5% TAR、E が処理 60 日後に最大 11.2% TAR 及び F が処理 7 日後に最大 15.2% TAR 検出されたが、処理 180 日後には 2.2~15.1% TAR に減少した。

土壌結合残渣については残渣中の 54~61%の残留放射能がヒューミン分画に認められた。その主要分解物として C 及び E が検出され、これらの分解物が土壌に強く結合していることが推定された。

シフルフェナミドの推定半減期は 5.4 日であると考えられた。（参照 2）

(2) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌 [埴壤土（北海道）、重埴土（茨城）、砂質埴壤土（愛知）及び軽埴土（高知）] を用いて土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 22.2~36.0、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 1,000~2,100 であった。（参照 2）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 4（クエン酸緩衝液）、pH 5（クエン酸緩衝液）、pH 7（クエン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に [phe-¹⁴C]シフルフェナミドを 0.025 µg/mL となるように添加し、恒温槽中で 50±5℃で 5 日間暗条件下でインキュベートして、予備の加水分解試験が実施された。

その結果、シフルフェナミドは、pH 4、5 及び 7 の緩衝液中においてほとんど分解せず、安定であった（91~92% TAR）。pH 9 の緩衝液中においては、徐々に分解した（処理 5 日後に 70.8% TAR）。

したがって、pH 9 の緩衝液を用いて、加水分解試験が実施された。

pH 9 の滅菌緩衝液に[phe-¹⁴C]シフルフェナミドを 0.058、0.025 または 0.026 µg/mL となるように添加し、それぞれ 20°C で 30 日間、35°C で 60 日間または 50°C で 30 日間の暗条件下でインキュベートした。

pH 9 の各温度においてシフルフェナミドは、処理 30 日後に 93.8% TAR (20°C)、67.2% TAR (35°C) 及び 3.4% TAR (50°C)、また、60 日後で 46.5% TAR (35°C) まで減少した。すべての温度での主要分解物は C であり、最大で 6.0% TAR (20°C、処理 30 日後)、56.0% TAR (35°C、処理 60 日後) 及び 101% TAR (50°C、処理 30 日後) であった。その他に同定された分解物として B 及び D が最大 4.9% TAR (50°C、処理 1 日後) 及び 1.3% TAR (50°C、処理 21 日後) に認められた。

シフルフェナミドの pH 9 の緩衝液中における推定半減期は、20°C で 642 日、25°C で 288 日 (アレニウス式より算出)、35°C で 62 日、50°C で 7 日であると考えられた。(参照 2)

(2) 水中光分解試験

[phe-¹⁴C]シフルフェナミドを滅菌蒸留水または自然水 (無滅菌、神奈川、河川水、pH 7.48) に 0.13 µg/mL の用量で添加し、25±1°C で 30 日間キセノンランプ光 (光強度: 600 W/m²、測定波長: 290~800 nm) を連続照射する水中光分解試験が実施された。

蒸留水中の光照射区において、シフルフェナミドの分解はほとんど認められなかった (処理直後に 88.9% TAR、処理 30 日後に 87.1% TAR)。主要分解物として、B が処理 30 日後に最大 8.5% TAR、C が処理 21 日後に最大 1.9% TAR 検出された。暗対照区においても、試験終了時に 95% TAR 以上が親化合物として残存しており、分解はほとんど認められなかった。

河川水中の光照射区において、シフルフェナミドはわずかに分解し、処理直後の 92.0% TAR から処理 30 日後には 86.3% TAR に減少した。主要分解物として、B が処理 14 日後に最大 10.9% TAR 検出された。その他に C (処理 30 日後に最大 2.0% TAR) 及び D (処理 21 日後に最大 1.2% TAR) が検出された。暗対照区においては、試験終了時に 95% TAR 以上が親化合物として残存しており、分解はほとんど認められなかった。

シフルフェナミドの蒸留水中における推定半減期は 594 日、自然太陽光 [北緯 35 度 (東京)、春] 換算で 3,604 日、河川水中の推定半減期は 288 日、自然太陽光 [北緯 35 度 (東京)、春] 換算で 1,748 日であった。(参照 2)

5. 土壌残留試験

洪積土・埴土 (石川) 及び火山灰土・埴壤土 (長野) を用い、シフルフェナミド及び分解物 (C、D、E 及び F) 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。結果は表 15 に示されている。(参照 2)

表 15 土壌残留試験成績

試験	濃度*	土壌	推定半減期 (日)	
			シフルフェナミド	シフルフェナミド+ 分解物 (C、D、E、F)
容器内試験	0.25 mg/kg	洪積土・埴土	約 8	約 19
		火山灰土・軽埴土	約 17	約 24
圃場試験	25 g ai/ha	洪積土・埴土	約 33	約 38
		火山灰土・軽埴土	約 60	約 73

*：容器内試験では標準品、圃場試験では 10%水和剤を使用。

6. 作物残留試験

小麦、大麦、野菜及び果物を用い、シフルフェナミド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。シフルフェナミドの最高値は最終散布 7 日後に収穫したもも（果皮）の 3.00 mg/kg であり、可食部では最終散布 1 日後に収穫したはおうとう（果実）の 1.85 mg/kg であった。（参照 2）

7. 一般薬理試験

マウス及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 16 に示されている。（参照 2）

表 16 一般薬理試験概要

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)	結果概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 4	0、500、1,000、 2,000、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	自発運動量	ICR マウス	雄 10	0、500、 1,000、2,000 (経口)	—	500	全投与群で自発運動低下
	自発運動量 (追加試験)	ICR マウス	雄 8	0、250、500、 1,000 (経口)	500	1,000	自発運動の低下
	ヘキソバル ビタール 睡眠	ICR マウス	雄 10	0、500、 1,000、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし

循環器系	血圧、心拍数	Wistarラット	雄 3	0、2,000 (十二指腸内投与)	2,000	—	影響なし
骨格筋	握力	ICRマウス	雄 5	0、500、 1,000、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
腎機能	尿量、浸透圧、蛋白質、比重	SDラット	雄 5	0、500、 1,000、2,000 (経口)	—	500	全投与群で尿量の減少
	尿量 (追加試験)	SDラット	雄 8	0、50、150、 500 (経口)	50	150	150 mg/kg 体重以上投与群で尿量減少

*：溶媒として 1.0%CMC 溶液を用いた。

—：最大無作用量及び最小作用量は設定できなかった。

8. 急性毒性試験

シフルフェナミド原体を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 17 に示されている。(参照 2)

表 17 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口*	SDラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	立毛、うずくまり、よろめき歩行、反応性低下、異常呼吸、四肢の蒼白、つま先立ち、閉眼、接触反応の増加、身繕いの頻度低下 死亡例なし
経皮	SDラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	投与部位の皮膚に紅班 死亡例なし
吸入	SDラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		呼吸促迫 死亡例なし
		>4.76	>4.76	

*：溶媒として 1%MC 水溶液を用いた。

代謝物 B、C、F 及び G ならびに原体混在物のラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。

結果は表 18 に示されている。(参照 2)

表 18 急性毒性試験結果概要（代謝物及び原体混在物）

化合物	投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 B	経口 ¹⁾	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	立毛、うずくまり 死亡例なし
代謝物 C	経口 ¹⁾	SD ラット 雌雄各 5 匹	2,697	2,993	立毛、うずくまり、よろめき歩行、 反応性低下、異常呼吸、四肢蒼白、 つま先立ち、閉眼、流涎、流涙、 接触反応増加、身繕い頻度低下、 振戦、痙攣 2,500 mg/kg 体重以上で死亡
代謝物 F	経口 ¹⁾	SD ラット 雌雄各 5 匹	1,123	1,360	立毛、うずくまり、よろめき歩行、 反応性低下、異常呼吸、四肢蒼白、 つま先立ち、閉眼、流涎、流涙、 接触反応増加、身繕い頻度低下、 振戦、痙攣 1,000 mg/kg 体重以上で死亡
代謝物 G	経口 ²⁾	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、うずくまり 死亡例なし
原体混在物 I	経口 ³⁾	SD ラット 雌雄各 5 匹	3,281	>3,000	喘鳴、開口呼吸、呼吸促迫、深く 遅い呼吸、鼻・口周囲及び眼周囲 の赤色付着物、脱力、尿道周囲の 尿付着、軟便、自発運動低下、う ずくまり、腹部膨満 雄 1,000 mg/kg 体重、雌 1,500 mg/kg 体重以上で死亡
原体混在物 II	経口 ²⁾	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
原体混在物 III	経口 ²⁾	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
原体混在物 IV	経口 ²⁾	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
原体混在物 V	経口 ²⁾	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	うずくまり、下痢、呼吸数低下、 呼吸緩徐、立毛、閉眼及び歩行失 調 死亡例なし
原体混在物 VI	経口 ²⁾	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
原体混在物 VII	経口 ²⁾	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
原体混在物 VIII	経口 ²⁾	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし

注：溶媒として 1)1%MC 水溶液、2)らっかせい油、3)5%アラビアゴムを用いた。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼に対しては軽度の刺激性が認められ、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 (Maximization 法) が実施された。皮膚感作性は陰性であった。(参照 2)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、300、1,800 及び 10,800 ppm) 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 19 に示されている。

本試験において、1,800 ppm 以上投与群の雌雄で甲状腺絶対及び比重量²増加、小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄: 20.1 mg/kg 体重/日、雌: 24.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

(間細胞過形成の発生機序に関しては[14. (3)]を参照)

表 19 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
10,800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ PLT 増加 ・ BUN、TP、カリウム、無機リン、T.Chol 及び GGT 増加、Glu 減少 ・ 脳比重量増加、肝絶対及び比重量増加、腎絶対重量増加、精巣及び盲腸比重量増加 ・ 肝小葉像明瞭、腹腔内脂肪組織減少 ・ 心筋炎 ・ 肝胆管肥大 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・ 精巣間細胞過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ Ht、Hb、MCV 及び MCH 減少、PLT 増加 ・ TP、無機リン、T.Chol 及び GGT 増加、Glu 及び ChE 減少 ・ 肝絶対重量増加、盲腸絶対及び比重量増加 ・ 肝小葉像明瞭、腹腔内脂肪組織減少、皮下脂肪減少 ・ 心筋空胞形成 ・ 肝胆管肥大 ・ 腎尿細管空胞形成 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大
1,800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 腎比重量増加、甲状腺絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 腎尿細管上皮硝子滴沈着 (α-2u グロブリン沈着) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ BUN 及びカリウム増加、T.Bil 減少、TG 減少 ・ 尿中ケトン体増加 ・ 脳、肝及び腎比重量増加、甲状腺絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

² 体重比重量を比重量という (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、100、400、1,600 及び 7,000 ppm）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 20 に示されている。

本試験において、1,600 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 400 ppm（雄：50.7 mg/kg 体重/日、雌：70.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

表 20 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
7,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht 減少 ・ A/G 比減少、T.Chol、ALT 及び AST 増加 ・ 肝暗褐色化 ・ 肝巣状壊死、肝細胞核小体肥大、肝細胞脂肪滴減少、クッパー細胞黄色色素沈着 ・ 心筋空胞化 ・ 顎下腺分泌顆粒減少 ・ 精巣間細胞過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ BUN、TP 及び T.Chol 増加 ・ 尿中ケトン体増加 ・ 脳絶対重量減少 ・ 肝巣状壊死、クッパー細胞黄色色素沈着 ・ 心筋空胞化
1,600 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大
400 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 4 匹）を用いた混餌（原体：0、150、500 及び 1,500 ppm）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 21 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞空胞化及び肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 150 ppm（雄：6.5 mg/kg 体重/日、雌：7.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

（大脳の空胞化の発生機序に関しては[14. (1)]、ALP の由来及び活性に関しては[14. (4)]を参照）

表 21 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
1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ Neu 減少 ・ ALP 及びカリウム増加 ・ 尿量増加 ・ 胸腺退縮/萎縮 ・ 精巣上体精子数減少 ・ 大脳（視床近傍神経網、皮質表層、白質）空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ BUN、カリウム及び T.Chol 増加、A/G 比減少 ・ 大脳（視床近傍神経網、皮質表層、白質）空胞化 ・ 胸腺退縮/萎縮
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ BUN 及び T.Chol 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 肝細胞空胞化(脂肪沈着による)及び肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ APTT 延長 ・ ALP 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞空胞化(脂肪沈着による)及び肥大
150 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,000 及び 5,000 ppm）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

5,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び同群の雌で食餌効率の減少が認められた。

その他の検査項目（機能観察総合評価（FOB）、脳の形態学的計測、神経病理組織学的検査を含む）に検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも 1,000 ppm（雄：88 mg/kg 体重/日、雌：98 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 2）

(5) 28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた経皮（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6~7 時間/日暴露、溶媒：0.01%Tween80 を含む 5%アラビアゴム水溶液）投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

いずれの検査項目にも検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 2）

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 4 匹）を用いた混餌（原体：0、30、120 及び 480 ppm）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

血液生化学的検査において、480 ppm 投与群の雌雄で ALP の増加が認められた。

その他の検査項目において検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも 120 ppm（雄：4.1 mg/kg 体重/日、雌：4.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

（ALP の由来及び活性に関しては[14. (4)]を参照）

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 80 匹）を用いた混餌 [原体：0、100、500 及び 2,000（雌）/5,000（雄）] 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に、雄ラットの甲状腺ろ胞細胞に認められた病変の発生頻度は表 23 に示されている。

腫瘍性病変において、5,000 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度が有意に増加した。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄で腎皮質尿細管色素沈着及び硝子滴等、雌で甲状腺/上皮小体の比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：4.4 mg/kg 体重/日、雌：5.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

（甲状腺腫瘍の発生機序に関しては[14. (3)]、心筋病変の発生機序に関しては[14. (5)]を参照）

表 22 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた
毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
2,000(雌)/ 5,000(雄) ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・生殖器周囲の黄色着色、消瘦 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少、食餌効率減少 ・RBC 及び WBC 増加、MCH 及び MCHC 減少 ・ALT、T.Bil 及び A/G 比減少、GGT 及び Alb 増加 ・尿比重減少、尿量増加 ・肝及び甲状腺/上皮小体絶対及び比重量増加、腎比重量増加 ・肝腫大 ・小葉中心性肝細胞肥大、小葉周辺 	<ul style="list-style-type: none"> ・生殖器周囲黄色着色、消瘦 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少、食餌効率減少 ・MCH 減少、PLT 増加 ・GGT、T.Chol 及び TP 増加、T.Bil 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎比重量増加 ・肝腫大 ・び慢性肝細胞脂肪化 ・慢性心筋炎 ・腎皮質尿細管色素沈着、腎皮質尿

	性/び慢性肝細胞肥大及びび慢性肝細胞脂肪化 ・甲状腺ろ胞細胞肥大	細管円柱 ・甲状腺ろ胞細胞肥大 ・腓慢性炎症及び腺房萎縮 ・大腿筋慢性炎症
500 ppm 以上	・TP 増加 ・腎皮質尿細管色素沈着、腎皮質尿細管硝子滴	・MCHC 減少 ・A/G 比減少 ・甲状腺/上皮小体比重量増加 ・肝腫大 ・小葉中心性肝細胞肥大
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 23 雄ラットの甲状腺ろ胞細胞に認められた病変の発生頻度

投与群 (ppm)	0	100	500	5,000
検査動物数	60	60	60	60
ろ胞細胞肥大	4	6	9	10
ろ胞細胞嚢胞状過形成	3	6	8	10
ろ胞細胞腺腫	0	2	3	5 [↑]
ろ胞細胞癌	0	0	0	2

↑: Fisher の直接確率法、 $p < 0.05$

(3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、60、500 及び 4,000/2,000 ppm) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。なお、4,000 ppm 投与群では死亡率が増加したので、投与開始 20 週後より 2,000 ppm に濃度を下げた。死因は心筋脂肪沈着によると考えられた。

各投与群で認められた毒性所見は表 24、雄マウスの肝細胞腺腫及び腺癌の発生頻度は表 25 に示されている。

腫瘍性病変において、4,000/2,000 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫の発生頻度が増加した。その他の腫瘍性病変に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、4,000/2,000 ppm 投与群の雄でび慢性肝細胞脂肪沈着等、500 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雄で 500 ppm (62.8 mg/kg 体重/日)、雌で 60 ppm (9.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

(肝細胞腫瘍の発生機序に関しては[14. (2)]、心筋病変の発生機序に関しては[14. (5)]を参照)

表 24 18 カ月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
4,000/2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 食餌効率低下 ・ 肝比重量増加 ・ 肝変色領域（暗調化あるいは退色領域）及び腫瘍 ・ び慢性肝細胞脂肪沈着、び慢性肝細胞微細空胞、肝細胞の消失及び血液貯留 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 削瘦、反応/活動不良、体温低下、立毛、脱毛、退色、閉眼、背湾/虚脱姿勢、呼吸困難 ・ 死亡例増加 ・ 体重増加抑制 ・ 子宮（及び頸管）絶対重量減少 ・ 脾斑点 ・ 胆嚢拡張減少 ・ 心筋細胞微細脂肪沈着及び心筋細胞微細空胞化 ・ 小葉周辺性/中心性肝細胞脂肪沈着 ・ 腎皮質尿細管上皮微細空胞及び皮質尿細管上皮脂肪沈着
500 ppm 以上	500 ppm 以下毒性所見なし	・ 肝絶対及び比重量増加
60 ppm		毒性所見なし

表 25 雄マウスの肝細胞腺腫及び腺癌の発生頻度

投与群 (ppm)	0	60	500	4,000/2,000
検査動物数	50	50	50	50
肝細胞腺腫	6	8	12	17↑
肝細胞腺癌	1	1	1	1

↑: Fisher の直接確率法、 $p < 0.01$

1.2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 32 匹）を用いた混餌（原体：0、80、250 及び 800 ppm）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 26 に示されている。

親動物においては、800 ppm 投与群の P 雄で甲状腺比重量増加、P 雌で甲状腺ならびに肝絶対及び比重量が増加し、検体投与に関連した変化と考えられたが、この変化に対応する肉眼学的変化は認められず、F₁ 世代においても明らかな影響は認められなかった。親動物ではその他の検査項目に検体投与の影響は認められなかった。

児動物において、F₁ 雄で生後 14~21 日の体重増加量が 80 及び 250 ppm 投与群においても有意に低かったが、80 ppm 投与群では用量相関性が認められず、また、80 及び 250 ppm 投与群とも生後 1~21 日の体重増加量に有意差はなく、F₁ では雌には認められず、F₂ では雌雄ともに認められなかったため、検体投与による影響ではないと考えられた。

本試験において、親動物では 800 ppm 投与群の雌雄で甲状腺比重量増加等

が、児動物では同群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 250 ppm (P 雄 : 18.0 mg/kg 体重/日、P 雌 : 19.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 23.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 24.1 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 2)

表 26 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

	投与群	親 : P、児 : F ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	800 ppm	・甲状腺比重量増加	・肝ならびに甲状腺絶対及び比重量増加	毒性所見なし	毒性所見なし
	250 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし		
児動物	800 ppm	・体重増加抑制 ・肝比重量増加	・体重増加抑制 ・肝比重量増加	・体重増加抑制	・体重増加抑制 ・肝比重量増加
	250 ppm 以下	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)

SD ラット (一群雌 22 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体 : 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.01% Tween80 添加 5% アラビアゴム水溶液) 投与する発生毒性試験が実施された。

母動物においては、1,000 mg/kg 体重/日投与群で被毛汚れの発生頻度が増加した。300 mg/kg 体重/日以上投与群で流涎の発生頻度の増加ならびに肝絶対及び比重量増加が認められた。

胎児では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 1,000 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 2)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ) ①

NZW ウサギ (一群雌 26 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (原体 : 0、10、60 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.01% Tween80 添加 5% アラビアゴム水溶液) 投与する発生毒性試験が実施された。

母動物において、300 mg/kg 体重/日投与群では、7 例流産し、このうち 4 例に初期及び後期の胎児吸収が認められた。

60 mg/kg 体重/日投与群では 1 例に全胎児の吸収が認められた。また、60 mg/kg 体重/日以上投与群において軟便や少量の便及び腹部脱毛が認められた。

10 mg/kg 体重/日以上投与群において、摂餌量、体重増加量及び妊娠子宮

重量で補正した体重増加量が対照群に比して有意に減少した。

その他の検査項目については、検体投与の影響は認められなかった。

胎児では、60 mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び 300 mg/kg 体重/日投与群雄の胎児に低体重が認められた。300 mg/kg 体重/日投与群では外表異常、内臓異常、骨格異常及び骨化遅延の発生頻度が増加し、異常胎児数の合計が増加（対照群 1.1%に対して 4.7%）した。

60 mg/kg 体重/日投与群においても骨端/中手骨/指節骨の不完全化骨が増加した。

300 及び 60 mg/kg 体重/日投与群で認められた異常所見は、胎児の低体重とともに認められることから胎児の発育遅延が示唆され、母動物においても摂餌量及び体重増加量減少が認められることから、母動物への毒性による二次的な影響の可能性も考えられた。

本試験における無毒性量は、母動物で 10 mg/kg 体重/日未満、胎児で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

（4）発生毒性試験（ウサギ）②

NZW ウサギ（一群雌 24 匹）の妊娠 6~28 日に強制経口（原体：0、5 及び 10 mg/kg 体重/日、溶媒：0.01%Tween80 添加 5%アラビアゴム水溶液）投与する発生毒性試験が実施された。

母動物及び胎児において、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で本試験の最高用量 10 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。なお、発生毒性試験①[12. (3)]においては、10 mg/kg 体重/日投与群においても母動物に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたが、本試験においては影響が認められず、再現性が確認できなかった。（参照 2）

1.3. 遺伝毒性試験

シフルフェナミド（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ラットを用いた不定期 DNA 合成（UDS）試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 27 に示されているとおり、すべての試験において陰性であり、シフルフェナミドに遺伝毒性はないと考えられた。（参照 2）

表 27 遺伝毒性試験概要（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	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> pkM101)	5~5,000 µg/7° レット (+/-S9) ¹⁾ 15~5,000 µg/7° レット(+/-S9) ¹⁾	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	12.5~200 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	3 時間処理： 250~1,000 µg/mL (+/-S9) 21 時間処理： 31.3~125 µg/mL (-S9) 250~1,000 µg/mL (+S9)	陰性
<i>in vitro</i> <i>/in vivo</i>	UDS 試験	SD ラット（肝細胞） （一群雄 4 匹）	600、2,000 mg/kg 体重 （単回経口投与）	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス（骨髄細胞） （一群雌雄各 5 匹）	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 （単回経口投与）	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

1) 代謝活性化系非存在下及び存在下で、試験 1 回目は 1,500 µg/7° レット以上、試験 2 回目は 5,000 µg/7° レットで生育阻害及び検体の析出を認めた。

シフルフェナミドの代謝物 B、C、F 及び G ならびに原体混在物の細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 28 に示されている。原体混在物 I の細菌を用いた復帰変異試験では、代謝活性化系存在下 TA1537 株においてのみ陽性が認められたが、弱いものであった。他の菌株及びマウスを用いた小核試験では陰性であった。その他の代謝物及び原体混在物においてはすべて陰性であった。（参照 2）

表 28 遺伝毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被検物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 B	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	50~5,000 µg/7° レット (+/-S9) ¹⁾	陰性
代謝物 C			5~5,000 µg/7° レット (+/-S9) ²⁾	陰性
代謝物 F			5~5,000 µg/7° レット (+/-S9)	陰性
代謝物 G			10~5,000 µg/7° レット (+/-S9) ³⁾	陰性
原体混在物 I	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/7° レット (+/-S9)	陽性 (TA1537 株、+S9)
	小核試験		ICR マウス(赤血球) (一群雄 5 匹)	250、500、1,000 mg/kg 体重 (単回経口投与) 投与 48、72 時間後
原体混在物 II	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	10~1,250 µg/7° レット (-S9) ⁴⁾	陰性
原体混在物 III			20~313 µg/7° レット (+S9)	陰性
原体混在物 IV			20~1,250 µg/7° レット (-S9) ⁵⁾	陰性
原体混在物 V			78~1,250 µg/7° レット (+S9)	陰性
原体混在物 VI			10~1,250 µg/7° レット (-S9) ³⁾	陰性
原体混在物 VII			39~1,250 µg/7° レット (+S9) ³⁾	陰性
原体混在物 VIII			10~1,250 µg/7° レット (-S9) ³⁾	陰性
			39~5,000 µg/7° レット (+S9) ³⁾	陰性
	10~313 µg/7° レット (-S9) ⁶⁾	陰性		
	78~1,250 µg/7° レット (+S9)	陰性		
	10~5,000 µg/7° レット (-S9) ⁷⁾	陰性		
	156~5,000 µg/7° レット (+S9) ⁷⁾	陰性		

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

- 1) 代謝活性化系非存在下及び存在下で、5,000 µg/7° レットで検体の析出を認めた。
- 2) 代謝活性化系非存在下及び存在下で、菌株によって 1,500 µg/7° レット上で菌の生育阻害を認めた。
- 3) 代謝活性化系非存在下及び存在下で、菌株によって 156 µg/7° レット以上で菌の生育阻害を認めた。
- 4) 代謝活性化系非存在下で、菌株によって 313 µg/7° レット以上で菌の生育阻害を認めた。
- 5) 代謝活性化系非存在下で、菌株によって 625 µg/7° レット以上で菌の生育阻害を認めた。
- 6) 代謝活性化系非存在下で、菌株によって 156 µg/7° レット以上で菌の生育阻害を認めた。
- 7) 代謝活性化系非存在下及び存在下で、菌株によって 313 µg/7° レット以上で菌の生育阻害を認めた。

14. その他の試験

(1) イヌの脳に認められた空胞化に関する検討

イヌを用いた90日間亜急性毒性試験[10.(3)]において、脳に空胞変性(ミエリン水腫)が認められた。

この変化について、代表的なGABAトランスアミナーゼ(GABA-T)阻害剤(ビガバトリン)、ATPase阻害(脱共役)剤(ヘキサクロロフェン)及びモノアミンオキシダーゼ(MAO)阻害剤(イソニアジド)による病変と比較検討した。その結果、GABA-T阻害剤であるビガバトリンと多くの類似性が認められた。

ビガバトリンではミエリン水腫に明瞭な回復性があり、イヌの3及び6か月間投与で認められた水腫は、1年間の慢性投与でも病変に質的变化はなく、脱髄には至らないと報告されている。シフルフェナミド高用量(1,500 ppm)投与のみに認められた水腫は、形態的にビガバトリンの水腫と同様であった。したがって、シフルフェナミドの長期投与により脱髄が生じる可能性は低いものと考えられた。また、電子顕微鏡学的観察により、神経細胞や軸索への障害が認められないことから、神経機能に影響がなく、症状が認められなかったものと考えられた。(参照2)

① 雌ビーグル犬を用いた13週間亜急性毒性試験及び13週間回復性試験

ビーグル犬(雌、対照群4匹、150 ppm投与群3匹、1,500 ppm投与群6匹)を用いた混餌(原体:0、150及び1,500 ppm:平均検体摂取量は表29を参照)投与による13週間亜急性毒性試験が実施された。また、対照群2匹及び1,500 ppm投与群3匹は13週間投与後13週間の回復群に割り当てた。

表29 雌ビーグル犬を用いた13週間亜急性毒性試験及び13週間回復試験の平均検体摂取量

投与群	150 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	6.3	65.1

一般状態、死亡率、体重、摂餌量、神経学的検査(脳神経反応、体節脊髄反射、姿勢反応、一般観察)及び心電図検査に検体投与の影響は認められなかった。脳の組織について実施した病理組織学的検査において、1,500 ppm投与群では3匹中2匹の脳及び視床に空胞化が認められた。同じ病変が13週間の回復群の3匹中3匹に認められたが、病変の程度はより軽度であった。脳病変の認められた動物について実施した電子顕微鏡検査では、病変のほとんどがミエリン膜の薄化を伴うミエリン水腫あるいはミエリン膜上の無数の小さな水腫であることが確認された。

以上の結果から、イヌの脳に認められた変化は神経症状を発生するものではなく、13週間の回復期間後に回復傾向を示すと考えられた。(参照2)

② 雌ビーグル犬を用いた13週間亜急性毒性試験及び26週間回復性試験

ビーグル犬(雌、対照群4匹、150 ppm 投与群3匹、1,500 ppm 投与群6匹)を用いた混餌(原体:0、150及び1,500 ppm:平均検体摂取量は表30を参照)投与による13週間亜急性毒性試験が実施された。13週間投与群の動物は①の試験と共通の動物を使用した。また、対照群2匹及び1,500 ppm 投与群3匹は13週間投与後26週間の回復群に割り当てた。

表30 雌ビーグル犬を用いた13週間亜急性毒性試験及び26週間回復試験の平均検体摂取量

投与群	150 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	6.3	64.5

一般状態、死亡率、体重、摂餌量、神経学的検査(脳神経反応、体節脊髄反射、姿勢反応、一般観察)及び心電図検査に検体投与の影響は認められなかった。脳の組織について実施した病理組織学的検査において、1,500 ppm 投与群では3匹中2匹の脳及び視床に空胞化が認められた。しかし、26週間回復期間後の動物の脳及び視床に病変は認められなかった。

以上の結果から、イヌの脳に認められた変化は神経症状を発生するものではなく、26週間の回復期間後に回復することが示唆された。(参照2)

③ イヌ GABA-T に対する影響

イヌの脳の GABA-T に対する影響を *in vitro* で検討した。

イヌの脳(間脳:乳頭体のレベルで厚さ1 cmの横断切片)からミトコンドリア分画を採取し、超音波処理、透析等の操作を経てイヌ GABA-T 酵素液とした。この酵素液とコハク酸セミアルデヒド脱水素酵素、 α -ケトグルタル酸、NADP⁺、50 mM トリス緩衝液、被験物質(シフルフェナミド:0.1及び0.3 mM)、対照物質(アミノオキシ酢酸)または溶媒、GABAを37°Cで1分間反応させ、生成した NADPH をモニターすることによって、阻害率を算出した。

その結果、シフルフェナミドは0.3 mMにおいても GABA-T 阻害は認められなかった。(参照2)

④ ミトコンドリア機能に対する影響(脱共役作用)

ラット肝臓ミトコンドリアを用いて、酸素電極法により酸素消費パターンを比較して、ミトコンドリア機能に対する影響(脱共役作用)を検討した。

ラットを放血と殺後肝臓をホモジナイズし呼吸活性のあるミトコンドリアを採取した。このミトコンドリアと基質のコハク酸を入れた酸素電極反応容器内に、DMSO に溶解した被験物質（最終濃度： 1.0×10^{-5} 及び 1.0×10^{-4} M）または対照物質 2,4-ジニトロフェノール（最終濃度： 1.0×10^{-5} 及び 1.0×10^{-4} M）を添加し、オキシグラフを描画した。

その結果、シフルフェナミドを添加しても、オキシグラフの傾きは対照の 85%であり、脱共役作用は認められなかった。（参照 2）

⑤ イヌ脳の MAO に対する影響

イヌの脳の MAO を測定することにより、MAO に対する影響を検討した。イヌの脳（間脳：乳頭体のレベルで厚さ 1 cm の横断切片）からミトコンドリア分画を採取し、酵素液、基質のキヌラミン、被験物質（シフルフェナミド： 0.01 、 0.1 、 1 mM）、対照物質（リン酸イプロニアジド）あるいは DMSO を添加し 37°C 、30 分でインキュベートした。その後、2M 水酸化ナトリウムを加え生成した 4-ヒドロキシキノリンを測定した。

その結果、シフルフェナミド 1 mM においても MAO の阻害は認められなかった。（参照 2）

(2) マウスの肝細胞腫瘍発生に関する検討

マウスを用いた 18 カ月間発がん性試験 [11. (3)] において、雄の高用量群で肝細胞腺腫が増加した。この発生増加についてその機序を検討するために種々の試験が実施された（試験概要は表 31 参照）。

一連の遺伝毒性試験 [13.] の結果が陰性であることから、シフルフェナミドにイニシエーション作用はないと判断された。発がんメカニズムを検討するため、肝薬物酵素誘導試験及び細胞増殖活性の検討試験を実施した。その結果、高用量投与により、肝臓の酵素誘導及び肝細胞の増殖活性が認められた。したがって、マウスで認められた肝細胞腺腫の増加は、シフルフェナミドによるプロモーション作用によるものと考えられた。腫瘍発生増加が雄のみで、雌には認められなかったのは、試験に用いた系統のマウスの肝腫瘍の自然発生率が雄で高く、雌で低いため、プロモーション作用が同等に働いても結果的に雄のみに肝腫瘍が増加したと考えられた。なお、ラットを用いた中期肝発がん性試験が実施され、シフルフェナミドはラットの肝細胞に対してもプロモーション作用を示す結果が得られたが、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] においても肝腫瘍が発生しなかったことから、その作用は弱いと考えられた。（参照 2）

表 31 マウスの肝細胞腫瘍発生に関する検討試験概要

試験の種類 (試験期間)	動物種	動物数/ 群	投与量 (投与経路)	無作用量	結果概要
肝薬物酵素誘 導試験 (2週間)	ICR マウス	雄 5	0、60、2,000 ppm (混餌)	60 ppm (9.1 mg/kg 体重/日)	P450 量の有意な増加
肝細胞増殖及 び薬物酵素誘 導試験 (3週間)	ICR マウス	雌雄 各 5	0、60、2,000、 4,000 ppm (混餌)	60 ppm (雄: 10.0 mg/kg 体重/日、 雌: 13.5 mg/kg 体重/日)	2,000 ppm 以上投与群の雄で 肝絶対重量増加。 4,000 ppm 投与群の雌雄で肝 比重量増加、小葉中心性肝細胞 肥大、PCNA 標識率増加。 2,000 ppm 以上投与群の雌雄 で P450 量増加。
【参考】 中期肝発が ん性試験 (2カ月間)	Fischer ラット	雄 10~15	0、100、5,000 ppm (混餌)	100 ppm	5,000 ppm 投与群で肝絶対及 び比重量増加、GST-P 陽性細 胞巢(数)の増加。発がんプロ モーション作用を有する。

(3) ラットの甲状腺腫瘍発生及び精巣間細胞過形成に関する検討

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] において、甲状腺のろ胞上皮細胞肥大及び腫瘍の発生頻度が増加した。また、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (1)] において精巣間細胞過形成が認められた。これらの発生機序を解明するために、以下の試験を実施した (試験概要は表 32 参照)。

甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生機序に関して：一連の遺伝毒性試験が陰性であることから、シフルフェナミドにイニシエーション作用はないと判断された。シフルフェナミド投与により肝臓の UDPGT 活性の増加と、それに伴う甲状腺ホルモン代謝及び排泄の亢進 (T₃ 及び T₄ の減少) ならびにネガティブフィードバックによると考えられる TSH の上昇及びろ胞上皮細胞肥大といった一連の変化が認められた。また、シフルフェナミドはブタ甲状腺ペルオキシダーゼ活性に対する阻害を示さず、ラットにおいても甲状腺ホルモンの合成を阻害する可能性が低いこと、ラットの甲状腺に対する DNA 損傷性も陰性であったことから、ラットで認められた甲状腺腺腫の発生は、検体の高用量投与における肝薬物代謝酵素誘導による二次的変化と判断された。

精巣間細胞過形成に関して：5,000 及び 10,800 ppm 投与群では、肝細胞肥大を伴ってステロイドホルモンの代謝に関与するヒドロキシステロイドスルフォトランスフェラーゼ (HST) の活性増加が認められた。10,800 ppm 投与群では血中黄体形成ホルモン (LH) 濃度が増加し、精巣間細胞の肥大が認められた。血中テストステロン及び精巣中の P450 量に変化は認められなかった。これらのことから、血中 LH 濃度増加及び精巣間細胞肥大は投与

により誘導された肝臓の薬物代謝酵素によるテストステロンの代謝及び排泄亢進に対するネガティブフィードバックの結果と考えられた。ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2)]で精巣に組織学的変化は認められなかったことから、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験[10. (1)]において認められた精巣間細胞過形成は、高用量投与条件下における肝薬物代謝酵素誘導による二次的变化と判断された。(参照 2)

表 32 ラットの甲状腺腫瘍発生及び精巣間細胞過形成に関する検討試験概要

試験の種類 (試験期間)	動物種/ 対象	動物数/ 群	投与量 (投与経路) または処理濃度	無作用量	結果概要
雄ラットの甲状腺及び生殖腺に及ぼす影響検討試験 (3 カ月間)	SD ラット	雄 試験群:5 予備群:5	0、100、5,000、 10,800 ppm (混餌)	100 ppm	5,000 ppm 以上投与群で T ₃ 、T ₄ の減少、TSH 及び HST 増加、肝細胞肥大、甲状腺ろ胞細胞肥大。10,800 ppm 投与群で LH 及び UDPGT 増加、精巣間細胞肥大。
ブタ甲状腺ペルオキシダーゼ活性に及ぼす影響検討試験	ブタ 甲状腺 ミクロ ソーム	—	0、10 ⁻⁵ 、5×10 ⁻⁵ 、 10 ⁻⁴ 、5×10 ⁻⁴ 、 10 ⁻³ M (<i>in vitro</i>)	10 ⁻³ M	ブタ甲状腺ペルオキシダーゼを阻害しない。
コメットアッセイ (DNA 損傷性の 検討)	SD ラット 甲状腺	雄 3	0、2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口)	2,000 mg/kg 体 重	陰性

— : 該当なし

(4) シフルフェナミドを投与したイヌで増加した血清 ALP の同定と活性測定

シフルフェナミドを投与したイヌ (90 日間亜急性毒性試験[10. (3)]及び 1 年間慢性毒性試験[11. (1)]) において血清 ALP の増加が認められたため、ALP の由来を検討するために実施した。

ビーグル犬 (一群雄 3 匹) に 14 日間混餌 [原体 : 0 及び 4,000 ppm (112.3 mg/kg 体重/日)] 投与し、体重及び摂餌量測定、血清総 ALP 活性の測定と血清 ALP アイソザイムの分析を行った。

体重及び摂餌量に有意な変化は認められなかった。

血清総 ALP 活性値に検体投与の影響は認められなかったが、投与群の総増加量では対照群に比して有意な増加が認められた。血清 ALP アイソザイムの分析において、投与群の肝由来 ALP (非副腎皮質ホルモン誘導型) 活性値に有意な増加が認められた。骨由来 ALP や肝由来の ALP (副腎皮質ホルモン誘導型) 活性値に有意な変化は認められず、骨及び肝以外に由来する ALP は検出されなかった。

本試験において、シフルフェナミドを投与したイヌで増加した血清 ALP は、肝由来の非副腎皮質ホルモン誘導型 ALP の増加によることが示唆され

た。

また、この ALP の増加は、特にイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験で明瞭に認められたように、肝臓の脂肪沈着と関連があると考えられた。(参照 2)

(5) カルニチン依存性パルミトイル基転移酵素に対する影響

ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2)]及びマウスの発がん性試験[11. (3)]における心筋病変の発生機序解明の一環として、カルニチン依存性パルミトイル基転移酵素 (CPT) への影響の有無を *in vitro* で検討した。

雄ラット及び雄マウスの心臓からミトコンドリア分画を採取し酵素液とした。

本試験において、シフルフェナミドは 1 mM の濃度でラット及びマウスの CPT を約 50%阻害した。

CPT は長鎖脂肪酸をミトコンドリアに運搬する酵素であり、この酵素の阻害は心筋における代謝全般 (脂肪酸酸化、クエン酸回路、呼吸鎖等) に抑制的な影響を及ぼすと考えられている。また、CPT 阻害を介した脂肪酸酸化阻害によって心筋の脂肪沈着が起こることが報告されていることから、本剤投与において認められた心筋脂肪沈着及び空胞は、CPT 阻害による長鎖脂肪酸利用低下に関連した変化と考えられた。(参照 2)

(6) シフルフェナミドのエストロジェン様作用に関する検討

シフルフェナミドのエストロジェン様作用に関して検討するために、以下の試験を実施した (表 33 参照)。その結果、いずれの試験においても、シフルフェナミドにエストロジェン様作用は認められなかった。(参照 2)

表 33 シフルフェナミドのエストロジェン様作用に関する検討試験概要

試験の種類	試験系/動物種	動物数/群	投与量	結果概要
エストロジェン様作用性試験	ヒト乳癌由来細胞 (MCF-7)	—	1 ng/mL~ 10 µg/mL (<i>in vitro</i>)	エストロジェン様作用なし (細胞増殖なし)
卵巣摘出ラットに対する影響 (4日間)	ラット	雌 10	0、10、100、 1,000 mg/kg 体重 (経口)	エストロジェン様作用なし (子宮重量に影響なし)
遺伝子組換え酵母を用いた試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> hER*	—	50 µg/L ~ 100 mg/L (<i>in vitro</i>)	エストロジェン様作用なし

*: ヒトのエストロジェン受容体遺伝子を導入した組換え酵母

—: 該当なし

(7) ラットの尿量減少の作用機序に関する検討

ラットの一般薬理試験において、シフルフェナミド投与により、150 mg/kg 体重以上の用量で尿量減少が認められたので、その作用機序を検討する目的で以下の試験を実施した。その結果、シフルフェナミド投与により腎のシクロオキシゲナーゼ (COX) I 及び COX II の阻害により、プロスタグランジンの産生が低下したことで、腎の血流量が減少したために生じたと考えられた。(参照 2)

① ラット腎血流量に対する影響試験

麻酔下で腎動脈に電磁血流計プローブをセットした SD ラット (一群雄 3 匹) の十二指腸内にシフルフェナミド (原体: 0、50、150 及び 1,000 mg/kg 体重) を針付シリンジで投与し、腎血流量及び尿量を測定した。

150 及び 1,000 mg/kg 体重投与群において、用量相関性をもって腎血流量が減少した。血流量の減少は投与 70 分後まで続き、測定終了の投与 4 時間後までほぼ横ばいで推移した。尿量は投与 1~2 時間後で減少し、その後は回復した。投与 120 分以降において腎血流量の回復が認められないにもかかわらず、尿量が回復したことについては、投与後腎の血流量が減少し、これにより一旦尿量が減少するが、この後血行性のフィードバックにより抗利尿ホルモンが減少し、そのため尿細管の再吸収が抑制されて尿量が回復するものと推察された。以上のことから、シフルフェナミド投与による尿量減少は腎血流量減少により生じ、その無影響量は 50 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 2)

② COX 活性に対する影響

シフルフェナミド (原体: 0、0.2、2 及び 20 μ M) を COX I または COX II に添加することにより、COX I あるいは COX II 活性に対する影響を検討した。

その結果、20 μ M の濃度で COX I 及び COX II に対して約 39~47% の阻害作用を示した。

20 μ M の濃度は動物代謝試験において 200 mg/kg 体重を経口投与した時の 1~2 時間後の血漿中濃度とほぼ同等である。したがって、150 mg/kg 体重単回投与による腎血流量減少は吸収されたシフルフェナミドが腎に移行し、投与 1~2 時間後に 20 μ M 前後の血中濃度に達した段階で COX I 及び II を抑制することにより引き起こされたものと考えられた。(参照 2)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「シフルフェナミド」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、シフルフェナミドは投与後 72 時間までに主に胆汁中を介して糞に排泄された。主要組織中の残留放射能濃度は、消化管、肝臓、腎臓、膵臓、脂肪及び卵巣で高値を示したが、いずれの組織においても放射能は経時的に減少し、組織残留性は低いと考えられた。主要代謝経路として、親化合物の加水分解、還元、さらに脱アミノ化される経路及びフェニル基の水酸化後メトキシ誘導体を経てグルクロン酸による抱合化が考えられた。

きゅうり、りんご及び小麦を用いた植物体内運命試験が実施された。きゅうり、りんご及び小麦において、同定可能な主要成分は親化合物であり、きゅうりではその他に果実から K、葉から P が検出された。散布後収穫期の小麦の穀粒における残留放射能は 0.005 mg/kg であった。植物体内における主要代謝経路として、フェニル基 4 位及びベンジル基の α 位における水酸化、シクロプロピルメトキシ基の脱離及びその後グルコース抱合体を生成する経路が考えられた。

小麦、大麦、野菜及び果物を用いて、シフルフェナミドを分析対象化合物とした作物残留試験が実施され、最大残留値は、シフルフェナミドの最終散布 7 日後に収穫したもも（果皮）の 3.00 mg/kg であり、可食部では最終散布 1 日後に収穫したはおうとう（果実）の 1.85 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、シフルフェナミド投与による影響は、主に肝臓、腎臓、心臓、甲状腺、精巣及び脳（イヌ）に認められた。

神経毒性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、雄ラットで甲状腺ろ胞細胞腺腫、雄マウスで肝細胞腺腫の増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

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フェナミド（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量は表 34 に示されている。

ウサギを用いた発生毒性試験①において無毒性量が得られなかったが、①の最小毒性量（10 mg/kg 体重/日）を最高用量として実施された発生毒性試験②において、10 mg/kg 体重/日投与群においても検体投与の影響は認められず、無毒性量が得られている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の低値がイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 4.1 mg/kg 体重/日及びラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 4.4 mg/kg 体重/日であったことから、これらを根拠として、最小値である 4.1 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.041 mg/kg 体重/日を一

日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.041 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）①	慢性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	1年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	4.1 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）②	慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）	ラット
（期間）	2年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	4.4 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 34 各試験における無毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾
			農薬抄録
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、50、300、1,800、10,800 ppm	雄：20.1 雌：24.7 雌雄：甲状腺絶対及び比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等
		雄：0、3.3、20.1、117、673 雌：0、4.1、24.7、144、783	
	90日間 亜急性神経 毒性試験	0、200、1,000、5,000 ppm	雄：88 雌：98 雄：体重増加抑制 雌：体重増加抑制及び食餌効率減少 (神経毒性は認められない)
		雄：0、18、88、453 雌：0、21、98、572	
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、100、500、 2,000(雌)/5,000(雄) ppm	雄：4.4 雌：5.5 雄：腎皮質尿細管色素沈着及び硝子滴等 雌：甲状腺/上皮小体の比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等 (雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫の増加)
雄：0、4.4、22、229 雌：0、5.5、28、115			
2世代 繁殖試験	0、80、250、800 ppm	親動物及び児動物 P雄：18.0 P雌：19.9 F ₁ 雄：23.0 F ₁ 雌：24.1 親動物：甲状腺比重量増加等 児動物：体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)	
	P雄：0、5.8、18.0、57.4 P雌：0、6.5、19.9、66.2 F ₁ 雄：0、7.4、23.0、75.2 F ₁ 雌：0、7.8、24.1、78.2		
発生毒性 試験	0、100、300、1,000	母動物：100 胎児：1,000 母動物：流産ならびに肝絶対及び比重量増加 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、400、1,600、7,000 ppm	雄：50.7 雌：70.8 雌雄：肝絶対及び比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等
		雄：0、14.0、50.7、218、808 雌：0、17.6、70.8、295、940	
18カ月間 発がん性 試験	0、60、500、4,000/2,000 ppm	雄：62.8 雌：9.0 雄：び慢性肝細胞脂肪沈着等 雌：肝絶対及び比重量増加 (雄で肝細胞腺腫の増加)	
		雄：0、7.1、62.8、325 雌：0、9.0、75.5、404	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾
			農薬抄録
ウサギ	発生毒性試験①	0、10、60、300	母動物：－ 胎児：10 母動物：摂餌量及び体重増加量減少 胎児：骨端/中手骨/指節骨の不完全化骨等
	発生毒性試験②	0、5、10	母動物：10 胎児：10 毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、150、500、1,500 ppm	雄：6.5 雌：7.5
		雄：0、6.5、23.2、76.2 雌：0、7.5、24.4、70.5	雌雄：肝細胞空胞化及び肥大等
	1年間 慢性毒性 試験	0、30、120、480 ppm	雄：4.1 雌：4.4
		雄：0、1.0、4.1、17.3 雌：0、1.0、4.4、17.3	雌雄：ALP 増加
ADI			NOAEL：4.1 SF：100 ADI：0.041
ADI 設定根拠			イヌ 1年間慢性毒性試験 ラット 2年間慢性毒性/発がん性試験

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量

1)：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

－：無毒性量は設定できなかった。

<別紙1：代謝物/分解物等略称>

○代謝物/分解物

記号	略称	化学名
B	149-(E)-FB	(E)-N[α -(シクロプロピルメトキシイミノ)-2,3-ジフルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-フェニルアセタミド
C	DFPAO	N ² -シクロプロピルメトキシ-2,3-ジフルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンズアミジン
D	149-F1	2,3-ジフルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンズアミジン
E	149-F6	2,3-ジフルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
F	149-F11	(Z)-N[α -(シクロプロピルメトキシイミノ)-2,3-ジフルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル]マロナミックアシッド
G	149-F12 OXDL	3-[2,3-ジフルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール
H	149-F- α -OH-B	(Z)-N[α -(シクロプロピルメトキシイミノ)-2,3-ジフルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセタミド
I	149-F-2-OH-B	(Z)-N[α -(シクロプロピルメトキシイミノ)-2,3-ジフルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-(2-ヒドロキシフェニル)アセタミド
J	149-F-3-OH-B	(Z)-N[α -(シクロプロピルメトキシイミノ)-2,3-ジフルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-(3-ヒドロキシフェニル)アセタミド
K	149-F-4-OH-B	(Z)-N[α -(シクロプロピルメトキシイミノ)-2,3-ジフルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-(4-ヒドロキシフェニル)アセタミド
L	149-F-3-OH- 4-OH-B	(Z)-N[α -(シクロプロピルメトキシイミノ)-2,3-ジフルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)アセタミド
M	149-F-3-OH- 4-methoxy-B	(Z)-N[α -(シクロプロピルメトキシイミノ)-2,3-ジフルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)アセタミド
N	149-F-3-met hoxy-4-OH-B	(Z)-N[α -(シクロプロピルメトキシイミノ)-2,3-ジフルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)アセタミド
O	149-F4B	(Z)-N[2,3-ジフルオロ-6-トリフルオロメチル- α -(ヒドロキシイミノ)ベンジル]-2-フェニルアセタミド
P	149-F-4-OH- B-Glu	(Z)-N[α -(シクロプロピルメトキシイミノ)-2,3-ジフルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-(4- β -グルコピラノシルフェニル)アセタミド
Q	149-F- α -OH-B-Glu	(Z)-N[α -(シクロプロピルメトキシイミノ)-2,3-ジフルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-(2- β -グルコピラノシル)フェニルアセタミド
R	149-F4B-Glu	(Z)-N[2,3-ジフルオロ-6-トリフルオロメチル- α -(β -グルコピラノシルイミノ)ベンジル]-2-フェニルアセタミド
S	CPCA-Gly	2-(シクロプロピルカルボニルアミノ)酢酸
B7		未同定代謝物
B8		未同定代謝物
BE4		未同定代謝物
L6		未同定代謝物
L8		未同定代謝物
P5		未同定代謝物
P6		未同定代謝物
P7		未同定代謝物

○原体混在物

記号	略称	化学名
I	PAA	(原体混在物)
II	149-2OME	(原体混在物)
III	149-3F	(原体混在物)
IV	AC-1	(原体混在物)
V	149-2OH	(原体混在物)
VI	DI-A-PA	(原体混在物)
VII	AC-4	(原体混在物)
VIII	149-O-B	(原体混在物)

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
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
ALP	アルカリホスファターゼ
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))
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT))
ATPase	アデノシン三リン酸加水分解酵素
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
COX	シクロオキシゲナーゼ
CPT	パルミトイル基転移酵素
DMSO	ジメチルスルホキシド
FOB	機能観察総合評価
GABA	γ-アミノ酪酸
GABA-T	γ-アミノ酪酸トランスアミナーゼ
Glu	グルコース (血糖)
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ (=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP))
GST-P	胎盤型グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HST	ヒドロキシステロイドスルホトランスフェラーゼ
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LH	黄体形成ホルモン
MAO	モノアミンオキシダーゼ
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
NADP ⁺	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (還元型)
Neu	好中球数

略称	名称
P450	チトクローム P450
PCNA	増殖性細胞核抗原
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシシン
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセライド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDPGT	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ
WBC	白血球数

<別紙 3 : 作物残留試験>

作物名 (分析部位) [栽培形態] 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験 圃場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					シフルフェナミド		シフルフェナミド	
					最高値	平均値	最高値	平均値
小麦 (玄麦) 1999 年度	37.5 ^{WP}	1	2	13	0.021	0.020	0.017	0.016
			2	20	0.006	0.006	0.010	0.009
		1	2	8	0.055	0.054	0.049	0.047
			2	14	0.020	0.019	0.020	0.018
			2	21	0.031	0.030	0.028	0.028
大麦 (脱穀種子) 1999 年度	37.5 ^{WP}	1	2	7	0.152	0.151	0.185	0.178
			2	14	0.188	0.186	0.238	0.228
			2	21	0.132	0.126	0.118	0.116
		1	2	7	0.200	0.192	0.257	0.255
			2	14	0.184	0.182	0.258	0.258
			2	21	0.126	0.125	0.153	0.150
ピーマン (果実) [施設] 1999 年度	50~62.5 ^{WP}	1	2	1	0.040	0.039	0.059	0.058
			2	7	0.026	0.026	0.023	0.022
			2	14	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005
		1	2	1	0.345	0.342	0.318	0.315
			2	7	0.243	0.239	0.152	0.148
			2	14	0.139	0.133	0.127	0.122
なす (果実) [施設] 1999 年度	50 ^{WP}	1	2	1	0.052	0.051	0.044	0.042
			2	7	< 0.005	< 0.005	0.006	0.006
			2	14	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005
		1	2	1	0.067	0.066	0.065	0.062
			2	7	0.011	0.011	0.023	0.022
			2	14	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005
きゅうり (果実) [施設] 1999 年度	50~56 ^{WP}	1	2	1	0.061	0.060	0.052	0.051
			2	3	0.030	0.029	0.020	0.019
			2	7	0.017	0.016	0.017	0.016
		1	2	1	0.055	0.054	0.054	0.053
			2	3	0.042	0.040	0.037	0.037
			2	7	0.021	0.021	0.023	0.022
すいか (果実) [施設] 1999 年度	50~62.5 ^{WP}	1	2	1	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005
			2	3	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005
			2	7	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005
		1	2	1	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005
			2	3	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005
			2	7	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005
メロン (果実) [施設] 1999 年度	50~98.8 ^{WP}	1	2	1	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005
			2	3	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005
			2	7	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005
		1	2	1	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005
			2	3	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005
			2	7	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005

作物名 (分析部位) [栽培形態] 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験 圃場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					シフルフェナミド		シフルフェナミド	
					最高値	平均値	最高値	平均値
もも (果肉) [露地・無袋] 1999年度	200 ^{WP}	1	2	7	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005
			2	14	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005
			2	28	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005
		1	2	7	< 0.005	< 0.005	0.007	0.006
			2	14	< 0.005	< 0.005	0.006	0.006
			2	27	< 0.005	< 0.005	0.005	0.005
もも (果皮) [露地・無袋] 1999年度	200 ^{WP}	1	2	7	2.79	2.78	2.47	2.40
			2	14	1.96	1.96	1.45	1.43
			2	28	1.41	1.35	0.847	0.815
		1	2	7	3.00	2.90	1.95	1.93
			2	14	1.92	1.91	0.752	0.740
			2	27	0.71	0.71	0.359	0.344
もも (果実全体) [露地・無袋] 1999年度	200 ^{WP}	1	2	7	/	0.31	/	0.336
			2	14	/	0.25	/	0.215
			2	28	/	0.19	/	0.163
		1	2	7	/	0.33	/	0.333
			2	14	/	0.22	/	0.146
			2	27	/	0.07	/	0.066
りんご (果実) [露地・無袋] 1998年度	200~ 300 ^{WP}	1	2	7	0.122	0.118	0.095	0.092
			2	14	0.118	0.118	0.155	0.150
			2	21	0.067	0.064	0.026	0.026
		1	2	7	0.044	0.042	0.062	0.062
			2	14	0.094	0.092	0.082	0.081
			2	21	0.279	0.272	0.174	0.172
りんご (果実) [露地・無袋] 1999年度	225~ 300 ^{WP}	1	2	7	0.079	0.077	0.080	0.077
			2	14	0.069	0.068	0.040	0.040
			2	21	0.086	0.082	0.070	0.066
			2	28	0.100	0.099	0.072	0.070
			2	42	0.042	0.042	0.044	0.044
		1	2	7	0.082	0.080	0.052	0.050
			2	14	0.077	0.074	0.069	0.066
			2	21	0.080	0.078	0.078	0.074
			2	28	0.054	0.053	0.087	0.087
			2	42	0.031	0.030	0.026	0.025
かき (果実) [露地・無袋] 1999年度	200~ 225 ^{WP}	1	2	7	0.124	0.124	0.106	0.104
			2	14	0.086	0.084	0.140	0.140
			2	21	0.100	0.099	0.159	0.152
			2	28	0.058	0.055	0.143	0.138
			2	42	0.055	0.053	0.046	0.044
		1	2	7	0.145	0.144	0.108	0.104
			2	14	0.119	0.114	0.141	0.139
			2	21	0.095	0.094	0.185	0.178
			2	28	0.137	0.136	0.132	0.126
			2	42	0.092	0.088	0.074	0.072

作物名 (分析部位) [栽培形態] 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験 圃場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					シフルフェナミド		シフルフェナミド	
					最高値	平均値	最高値	平均値
いちご (果実) [施設] 1998年度	200WP	1	2	1	0.255	0.254	0.253	0.246
			2	3	0.172	0.170	0.275	0.273
			2	7	0.098	0.097	0.086	0.086
		1	2	1	0.173	0.170	0.140	0.138
			2	3	0.146	0.144	0.095	0.092
			2	7	0.122	0.120	0.128	0.123
おうとう (果実) [雨よけ・無袋] 1999年度	200~ 250WP	1	2	1	0.436	0.427	0.648	0.636
			2	3	0.456	0.450	0.583	0.575
			2	7	0.335	0.334	0.529	0.517
			2	14	0.279	0.266	0.313	0.306
		1	2	1	1.03	0.984	1.85	1.80
			2	3	0.752	0.740	0.673	0.667
			2	7	0.854	0.822	1.07	1.04
			2	14	0.631	0.615	0.993	0.955
すもも (果実) [露地・無袋] 1999年度	200WP	1	2	1	0.082	0.082	0.090	0.088
			2	3	0.043	0.043	0.029	0.028
			2	7	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005
			2	14	0.030	0.030	0.026	0.024
		1	2	1	0.050	0.050	0.059	0.056
			2	3	0.049	0.048	0.040	0.040
			2	7	0.033	0.033	0.042	0.041
			2	14	0.015	0.014	0.016	0.015
かぼちゃ (果実(つるを 除く)) [露地] 2003、2005 年度	62.5 または 55 WP	1	2	1	0.041	0.040	0.098	0.096
			2	3	0.039	0.038	0.086	0.080
			2	7	0.053	0.052	0.077	0.073
			2	14	0.047	0.045	0.071	0.070
		1	2	1	0.035	0.034	0.024	0.024
			2	3	0.018	0.018	0.022	0.022
			2	7	0.014	0.014	0.020	0.020
			2	14	0.014	0.014	0.019	0.019
にがうり (果実(つるを 除く)) [施設] 2004年度	50~62.5WP	1	2	1	0.078	0.078	0.079	0.078
			2	3	0.118	0.116	0.072	0.072
			2	7	0.068	0.067	0.066	0.064
		1	2	1	0.017	0.017	0.037	0.036
			2	3	0.015	0.014	0.017	0.017
			2	7	0.007	0.007	0.016	0.016
ミニトマト (果実(へたを 除く)) [施設] 2005年度	75 または 67.5WP	1	2	1	0.16	0.16	0.15	0.14
			2	7	0.14	0.14	0.13	0.12
			2	14	0.14	0.14	0.11	0.11
		1	2	1	0.09	0.09	0.10	0.10
			2	7	0.07	0.07	0.07	0.06
			2	14	0.05	0.05	0.05	0.04

作物名 (分析部位) [栽培形態] 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験 圃場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					シフルフェナミド		シフルフェナミド	
					最高値	平均値	最高値	平均値
きゅうり (果実(つるを 除く)) 2002、2003 年度	くん煙剤 (2.0%)	1	2	1	0.020	0.019	0.020	0.020
			2	7	0.015	0.015	0.017	0.016
			2	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	50g/400m ³ くん煙	1	2	1	0.015	0.014	0.016	0.015
			2	7	0.018	0.018	0.018	0.016
			2	14	0.010	0.010	0.009	0.008
メロン (果実(果皮を 除去したもの)) 2003年度	くん煙剤 (2.0%)	1	2	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	50g/400m ³ くん煙	1	2	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
いちご (果実(へたを 除く)) 2002年度	くん煙剤 (2.0%)	1	2	1	0.011	0.010	0.013	0.013
			2	7	<0.005	<0.005	0.006	0.006
			2	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	50g/400m ³ くん煙	1	2	1	0.034	0.034	0.046	0.046
			2	7	0.026	0.025	0.040	0.040
			2	14	0.015	0.014	0.020	0.020

・ WP : 水和剤(10%)

・ すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界値に<を付して記載した。

< 参照 >

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件
（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録シフルフェナミド（殺菌剤）（平成 19 年 5 月 25 日改訂）：日本曹達株式会社、一部公表予定
- 3 食品健康影響評価について
（URL： <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-cyflufenamid-200325.pdf>）
- 4 第 231 回食品安全委員会
（URL： <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai231/index.html>）
- 5 第 15 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第二部会
（URL： http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai15/index.html）
- 6 第 47 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
（URL： http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai47/index.html）

シフルフェナミド (案)

今般の残留基準の検討については、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告をとりまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：シフルフェナミド [Cyflufenamid (ISO)]

(2) 用途：殺菌剤

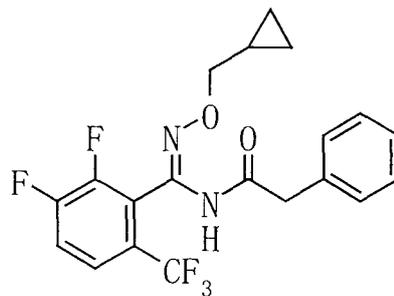
アミドキシム骨格を有する殺菌剤である。作用機構は解明されていないが、麦類、いちご、メロン等のうどんこ病及び灰星病に防除効果を示す。

(3) 化学名：

(*Z*)-*N*[α -(cyclopropylmethoxyimino)-2,3-difluoro-6-(trifluoromethyl)benzyl]-2-phenylacetamide (IUPAC)

(*Z*)-*N*[[cyclopropylmethoxy]amino][2,3-difluoro-6-(trifluoromethyl)phenyl]methylene]benzeneacetamide (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 $C_{20}H_{17}F_5N_2O_2$

分子量 412.36

水溶解度 5.20×10^{-4} g/L (20°C、pH 6.5)

分配係数 $\log_{10}P_{ow} = 4.68$ (25°C、pH 4.05)

$\log_{10}P_{ow} = 4.70$ (25°C、pH 6.75)

$\log_{10}P_{ow} = 4.55$ (25°C、pH 9.95)

(メーカー提出資料より)

2. 適用の範囲及び使用方法

本薬の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

(1) 10%シフルフェナミド 顆粒水和剤

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	シフルフェナミドを含む農薬の総使用回数
麦類	うどんこ病	4000倍	60～150L/10a	収穫7日前まで	2回以内	散布	2回以内
ピーマン なす きゅうり すいか メロン いちご トマト・ミニトマト ¹⁾			150～300L/10a	収穫前日まで			
りんご かき			200～700L/10a	収穫7日前まで			
もも				収穫前日まで ²⁾			
おうとう すもも	灰星病		収穫前日まで				

注1)、2)については登録予定。

(2) 3.4%シフルフェナミド・15.0%トリフルミゾール 顆粒水和剤

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	シフルフェナミドを 含む農薬の 総使用回数
麦類	うどんこ病	2000 倍	60～ 150L/10a	収穫 14 日前 まで	2 回 以内	散布	2 回以内
メロン いちご きゅうり すいか なす ピーマン			100～ 300L/10a	収穫前日 まで			
かぼちゃ							
にがうり							
トマト ミニトマト うり類 (漬物用)			200～ 700L/10a	収穫 7 日前 まで			
りんご	収穫 14 日前まで						
おうとう	灰星病						
ズッキーニ	うどんこ病	4000 倍	100～ 300L/10a	収穫前日まで			

(3) 2.0%シフルフェナミド・10.0%トリフルミゾール くん煙剤

作物名	適用場所	適用 病害虫名	希釈 倍数	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法	シフルフェナミドを 含む農薬の 総使用回数
いちご きゅうり メロン	温室・ビニールハウス等 密閉できる場所	うどんこ病	くん煙室容積 400m ³ (床面積 200m ² ×高さ 2m) 当り 50g	収穫前日 まで	2 回以内	くん煙	2 回以内

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

- ① 分析対象の化合物
シフルフェナミド

② 分析法の概要

メタノールで抽出し、ヘキサン転溶後、カートリッジカラムで精製し、ガスクロマトグラフ (ECD) により定量する。

定量限界: 0.005 ～ 0.02 ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要を、別紙1にまとめた。

4. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき平成20年3月25日付け厚生労働省発食安第0325007号により食品安全委員会あて意見を求めたシフルフェナミド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：4.1 mg/kg 体重/day

（動物種） イヌ

（投与方法） 混餌

（試験の種類） 慢性毒性試験

（期間） 1年間

安全係数：100

ADI : 0.041 mg/kg 体重/day

5. 諸外国における状況

JMPRによ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、EUにおいて、小麦、大麦等に基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

シフルフェナミド本体のみ

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においては、農産物中の暴露評価対象物質としてシフルフェナミド（親化合物のみ）と設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおり。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までシフルフェナミド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1日摂取量(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。

	TMD I / AD I (%) ^{注)}
国民平均	4.9
幼小児 (1~6歳)	10.8
妊婦	4.0
高齢者 (65歳以上)	4.6

注) TMD I 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

- (4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

シフルフェナミド作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件			経過日数	最大残留量 ^(注1) (ppm) 【シフルフェナミド】
		剤型	使用量・使用方法	回数		
小麦 (玄麦)	2	10%水和剤	4000倍散布	2回	6, 13, 20日	圃場A : 0.020(2回, 13日) (#) ^(注2)
			150L/10a			圃場B : 0.054(2回, 8日)
大麦 (脱穀種子)	2	10%水和剤	4000倍散布	2回	7, 14, 21日	圃場A : 0.228(2回, 14日)
			150L/10a			圃場B : 0.258(2回, 14日)
ピーマン (果実)	2	10%水和剤	4000倍散布	2回	1, 7, 14日	圃場A : 0.058
			200~250L/10a			圃場B : 0.342
なす (果実)	2	10%水和剤	4000倍散布	2回	1, 7, 14日	圃場A : 0.051
			200L/10a			圃場B : 0.066
きゅうり (果実)	2	10%水和剤	4000倍散布	2回	1, 3, 7日	圃場A : 0.060
			200~224L/10a			圃場B : 0.054
すいか (果実)	2	10%水和剤	4000倍散布	2回	1, 3, 7日	圃場A : <0.005
			200~250L/10a			圃場B : <0.005
メロン (果実)	2	10%水和剤	4000倍散布	2回	1, 3, 7日	圃場A : <0.005(2回, 1日) (#)
			200~395L/10a			圃場B : <0.005(2回, 1日) (#)
もも (果肉)	2	10%水和剤	2000倍散布	2回	1, 7, 14, 28日	圃場A : <0.005(2回, 1日) (#)
			400L/10a			圃場B : 0.011(2回, 1日) (#)
もも (果皮)	2	10%水和剤	2000倍散布	2回	1, 7, 14, 28日	圃場A : 3.36(2回, 1日) (#)
			400L/10a			圃場B : 4.40(2回, 1日) (#)
もも (果実全体)	2	10%水和剤	2000倍散布	2回	1, 7, 14, 27日	圃場A : 0.37(2回, 1日) (#)
			400L/10a			圃場B : 0.62(2回, 1日) (#)
りんご (果実)	2	10%水和剤	2000倍散布	2回	7, 14, 21日	圃場A : 0.150(2回, 14日) (#)
			400~600L/10a			圃場B : 0.272(2回, 21日) (#)
りんご (果実)	2	10%水和剤	2000倍散布	2回	7, 14, 21, 28, 42日	圃場A : 0.099(2回, 28日) (#)
			450~600L/10a			圃場B : 0.087(2回, 28日) (#)
かき (果実)	2	10%水和剤	2000倍散布	2回	7, 14, 21, 28, 42日	圃場A : 0.152(2回, 21日) (#)
			400~450L/10a			圃場B : 0.178(2回, 21日) (#)
いちご (果実)	2	10%水和剤	4000倍散布	2回	1, 3, 7日	圃場A : 0.273(2回, 3日)
			200L/10a			圃場B : 0.170

農作物	試験圃場数	試験条件				経過日数	最大残留量(注1) (ppm) 【シフルブエナミド】
		剤型	使用量・使用方法	回数			
おうとう (果実)	2	10%水和剤	2000倍散布 400～500L/10a	2回	1, 3, 7, 14日	圃場A : 0.636(2回, 1日) (#) 圃場B : 1.80(2回, 1日) (#)	
すもも (果実)	2	10%水和剤	2000倍散布 400L/10a	2回	1, 3, 7, 14日	圃場A : 0.088(2回, 1日) (#) 圃場B : 0.056(2回, 1日) (#)	
かぼちや (果実)	2	10%水和剤	4000倍散布 250, 220L/10a	2回	1, 3, 7, 14日	圃場A : 0.096(2回, 1日) (#) 圃場B : 0.034(2回, 1日) (#)	
にがうり (果実)	2	10%水和剤	4000倍散布 200～250, 202L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A : 0.116(2回, 3日) (#) 圃場B : 0.036(2回, 1日) (#)	
しろうり (果実)	2	10%水和剤	4000倍散布 150L/10a	2回	1, 7, 14日	圃場A : 0.005(2回, 1日) (#) 圃場B : 0.026(2回, 1日) (#)	
とうがん (果実)	2	10%水和剤	4000倍散布 300, 127L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A : 0.067(2回, 3日) (#) 圃場B : 0.024(2回, 1日) (#)	
ミニトマト (果実)	2	10%水和剤	4000倍散布 300, 270L/10a	2回	1, 7, 14日	圃場A : 0.16(2回, 1日) (#) 圃場B : 0.10(2回, 1日) (#)	
きゅうり (果実)	2	2.0%くん煙剤	くん煙 50g/400m ³	2回	1, 7, 14日	圃場A : 0.020 圃場B : 0.018(2回, 7日)	
メロン (果実)	2	2.0%くん煙剤	くん煙 50g/400m ³	2回	1, 7, 14日	圃場A : <0.005 圃場B : <0.005	
いちご (果実)	2	2.0%くん煙剤	くん煙 50g/400m ³	2回	1, 7, 14日	圃場A : 0.013 圃場B : 0.046	

(注1) 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)を複数の圃場で実施し、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係る意見書」)

表中、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が、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合のみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について()内に記載した。

(注2) (#)：これらの作物残留試験は、申請の適用範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

農産物名	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		
小麦	0.3	0.5	○		0.05	EU	0.020(#),0.054(\$)
大麦	0.7	1	○		0.1	EU	0.228,0.258
ライ麦	0.7	1	○		0.05	EU	(大麦参照)
とうもろこし		1					
そば		1					
その他の穀類	0.7	1	○		0.1	EU	(大麦参照)
トマト	0.5	0.5	○				0.16,0.10(ミニトマト)
ピーマン	1	1	○				0.058,0.342(\$)
なす	0.3	0.5	○				0.051,0.066
その他のなす科野菜		1					
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.3	0.5	○				0.060,0.054/0.020,0.018
かぼちや(スカッシュを含む。)	0.3	0.5	○				0.096(#),0.034(#)
しろうり	0.2	0.5	○				0.005(#),0.026(#)(%)
すいか	0.02	0.1	○				<0.005,<0.005
メロン類果実	0.02	0.1	○				<0.005,<0.005/<0.005,<0.005
まくわうり		0.1					
その他のうり科野菜	0.5	0.5	○				0.067(#),0.024(#)(とうがん) 0.116(#)(%),0.036(#)(にがうり)
オクラ		1					
その他の野菜		0.5					
その他のかんきつ果実		5					
りんご	0.7	1	○				0.150(#),0.272(#)(%) /0.099(#),0.087(#)
日本なし		1					
西洋なし		1					
マルメロ		1					
びわ		0.1					
もも	0.05	0.1	○				<0.005(#),0.011(#)(%)
ネクタリン		1					
あんず(アプリコットを含む。)		5					
すもも(プルーンを含む。)	0.3	5	○				0.088(#),0.056(#)
うめ		5					
おうとう(チェリーを含む。)	5	5	○				0.636(#),1.80(#)(%)
いちご	0.7	5	○				0.273,0.170/0.013,0.046
ラズベリー		5					
ブラックベリー		5					
ブルーベリー		5					
クランベリー		5					
ハuckleベリー		5					
その他のベリー類果実		5					
ぶどう		5					
かき	0.5	1	○				0.152(#),0.178(#)
バナナ		1					
キウイ		0.1					
パパイヤ		1					
アボカド		1					
パイナップル		1					
グアバ		1					
マンゴー		1					
パッションフルーツ		1					
なつめやし		5					
その他の果実		5					
その他のスパイス		5					
その他のハーブ		0.5					

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
 (\$)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。
 (#)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。

(別紙3)

シフルフェナミド推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
小麦	0.3	35.0	24.7	37.0	25.0
大麦	0.7	4.1	0.1	0.2	2.5
ライ麦	0.7	0.1	0.1	0.1	0.1
その他の穀類	0.7	0.2	0.1	0.4	0.2
トマト	0.5	12.2	8.5	12.3	9.5
ピーマン	1	4.4	2.0	1.9	3.7
なす	0.3	1.2	0.3	1.0	1.7
きゅうり (ガーキンを含む。)	0.3	4.9	2.5	3.0	5.0
かぼちや (スカッシュを含む。)	0.3	2.8	1.7	2.1	3.5
しろうり	0.2	0.1	0.0	0.0	0.2
すいか	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
メロン類果実	0.02	0.0	0.0	0.00	0.0
その他のうり科野菜	0.5	0.3	0.1	1.2	0.4
りんご	0.7	24.7	25.3	21.0	24.9
もも	0.05	0.0	0.0	0.2	0.0
すもも (プルーンを含む。)	0.3	0.1	0.0	0.4	0.1
おうとう (チェリーを含む。)	5	0.5	0.5	0.5	0.5
いちご	0.7	0.2	0.3	0.1	0.1
かき	0.5	15.7	4.0	10.8	24.8
計		106.4	70.2	92.0	102.0
ADI比 (%)		4.9	10.8	4.0	4.6

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11月29日 残留農薬基準告示
平成20年 3月25日 厚生労働大臣から食品安全委員会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20年 3月27日 食品安全委員会(要項事項説明)
平成20年 9月10日 第15回農薬専門調査会確認評価第二部会
平成21年 1月21日 第47回農薬専門調査会幹事会
平成21年 3月 5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21年 4月16日 食品安全委員会(報告)
平成21年 4月16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22年 3月23日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成22年 3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
生方 公子 北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授
○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
斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子 元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
佐藤 清 財団法人残留農薬研究所化学部部長
志賀 正和 元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 実践女子大学生生活科学部食生活科学科教授
永山 敏廣 東京都健康安全研究センター食品化学部残留物質研究科長
松田 りえ子 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 青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田 克士 国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー
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）

シフルフェナミド

食品名	残留基準値
	ppm
小麦	0.3
大麦	0.7
ライ麦	0.7
その他の穀類 ^(注1)	0.7
トマト	0.5
ピーマン	1
なす	0.3
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.3
かぼちや(スカッシュを含む。)	0.3
しろり	0.2
すいか	0.02
メロン類果実	0.02
その他のうり科野菜 ^(注2)	0.5
りんご	0.7
もも	0.05
すもも(プルーンを含む。)	0.3
おうとう	5
いちご	0.7
かき	0.5

注1)「その他の穀類」とは、穀類のうち、米、小麦、大麦、ライ麦、とうもろこし及びそば以外のものをいう。

注2)「その他のうり科野菜」とは、うり科野菜のうち、きゅうり、かぼちや、しろり、すいか、メロン類果実及びまくわうり以外のものをいう。

農薬評価書

スピロメシフェン

(第2版)

2009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.....	4
○ 食品安全委員会農業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.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) 動物体内運命試験.....	8
(2) 定量的全身オートラジオグラフィー.....	12
(3) 排泄物及び組織における残留放射能の測定及び代謝物の分析.....	12
2. 植物体内運命試験.....	13
(1) トマト.....	13
(2) りんご.....	14
(3) レタス.....	14
(4) わた.....	14
3. 土壌中運命試験.....	15
(1) 好氣的土壌中運命試験 ([dhy- ¹⁴ C]スピロメシフェン).....	15
(2) 好氣的土壌中運命試験 ([phe- ¹⁴ C]スピロメシフェン).....	16
(3) 好氣的土壌中運命試験 ([cyc- ¹⁴ C]スピロメシフェン).....	16
(4) 土壌表面光分解試験.....	17
(5) 土壌吸着試験.....	17
4. 水中運命試験.....	18
(1) 加水分解試験 (滅菌緩衝液).....	18
(2) 水中光分解試験 (自然水/[dhy- ¹⁴ C]スピロメシフェン).....	18
(3) 水中光分解試験 (自然水/[phe- ¹⁴ C]及び[cyc- ¹⁴ C]スピロメシフェン).....	19
(4) 水中光分解試験 (緩衝液/[dhy- ¹⁴ C]スピロメシフェン).....	19
5. 土壌残留試験.....	20

6. 作物残留試験	20
7. 一般薬理試験	20
8. 急性毒性試験	21
(1) 急性毒性試験	21
(2) 急性神経毒性試験(ラット)	22
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	22
10. 亜急性毒性試験	22
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	22
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)①	23
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)②	24
(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	25
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	26
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	26
(2) 1年間慢性毒性試験(ラット)	26
(3) 2年間発がん性試験(ラット)	27
(4) 18カ月間発がん性試験(マウス)	28
12. 生殖発生毒性試験	29
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	29
(2) 発生毒性試験(ラット)	30
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	30
13. 遺伝毒性試験	31
III. 食品健康影響評価	33
・別紙1: 代謝物/分解物/原体混在物略称	36
・別紙2: 検査値等略称	37
・別紙3: 作物残留試験成績	39
・別紙4: 推定摂取量	43
・参照	44

<審議の経緯>

―第1版関係―

- 2005年 8月 12日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：トマト、りんご、なし、おうとう及び茶）
- 2005年 8月 23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0823003号）
- 2005年 8月 25日 関係書類の接受（参照1～49）
- 2005年 9月 1日 第109回食品安全委員会（要請事項説明）（参照50）
- 2005年 11月 16日 第38回農薬専門調査会（参照51）
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照52）
- 2006年 7月 18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追加要請（厚生労働省発食安第0718017号）、関係書類の接受（参照53）
- 2006年 7月 20日 第153回食品安全委員会（要請事項説明）（参照54）
- 2006年 11月 27日 追加資料受理（参照55）
- 2007年 3月 7日 第9回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照56）
- 2007年 3月 28日 第14回農薬専門調査会幹事会（参照57）
- 2007年 5月 17日 第190回食品安全委員会（報告）
- 2007年 5月 17日 より6月15日 国民からの御意見・情報の募集
- 2007年 6月 26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 6月 28日 第196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58）
- 2007年 12月 28日 残留農薬基準告示（参照59）、初回農薬登録

―第2版関係―

- 2008年 12月 22日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：なす、もも等）
- 2009年 1月 20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0120004号）、関係書類の接受（参照60～62）
- 2009年 1月 22日 第270回食品安全委員会（要請事項説明）（参照63）
- 2009年 6月 12日 第52回農薬専門調査会幹事会（参照64）
- 2009年 6月 23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
- 2009年 6月 25日 第291回食品安全委員会（報告）
（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)

寺田雅昭 (委員長)
寺尾允男 (委員長代理)
小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上 彪

(2006年12月20日まで)

寺田雅昭 (委員長)
見上 彪 (委員長代理)
小泉直子
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

(2006年12月21日から)

見上 彪 (委員長)
小泉直子 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
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)
廣瀬雅雄 (座長代理)
石井康雄
江馬 眞
太田敏博

小澤正吾
高木篤也
武田明治
津田修治
津田洋幸

出川雅邦
長尾哲二
林 眞
平塚 明
吉田 緑

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄 (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
林 眞
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

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理*)

佐々木有
代田眞理子****

根岸友恵
平塚 明

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

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***
西川秋佳**
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

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子
三枝順三***

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄

平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
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

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

要 約

環状ケトエノール系の殺虫剤であるスピロメシフェン (CAS No. 283594-90-1) 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 (トマト、りんご、レタス及びわた)、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 (ラット及びイヌ)、慢性毒性 (ラット及びイヌ)、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)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、スピロメシフェン投与による影響は、主に肝臓、甲状腺、副腎及び消化管に認められた。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最小値は、ラットを用いた 2 世代繁殖試験の 2.2 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 0.022 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

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：スピロメシフェン

英名：spiromesifen (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：3-メシチル-2-オキソ-1-オキサスピロ[4.4]ノナ-3-エン-4-イル
3,3-ジメチルブチラート

英名：3-mesityl-2-oxo-1-oxaspiro[4.4]non-3-en-4-yl
3,3-dimethylbutyrate

CAS (No.283594-90-1)

和名：2-オキソ-3-(2,4,6-トリメチルフェニル)-1-オキサスピロ [4.4]ノナ-3-エン-4-
イル 3,3-ジメチルブタノアート

英名：2-oxo-3-(2,4,6-trimethylphenyl)-1-oxaspiro[4.4]non-3-en-4-
yl 3,3-dimethylbutanoate

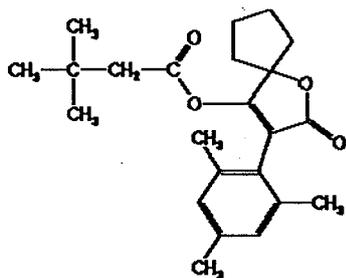
4. 分子式

$C_{23}H_{30}O_4$

5. 分子量

370.49

6. 構造式



7. 開発の経緯

スピロメシフェンは、1994年にバイエルクロップサイエンス社により開発された環状ケトエノール系の殺虫剤である。アセチル CoA カルボキシラーゼを阻害することにより殺幼虫、殺卵活性等を示すものと考えられる。諸外国ではイギリス、米国等で野菜等を対象に登録されている。

2007年12月に初回農薬登録がなされ、今回、バイエルクロップサイエンス株式会社より農薬取締法に基づく登録申請（適用拡大：なす、もも等）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、スピロメシフェンのジヒドロフラン環の炭素を¹⁴Cで標識したもの([dhy-¹⁴C]スピロメシフェン)、フェニル基の炭素を¹⁴Cで標識したものの([phe-¹⁴C]スピロメシフェン)及びシクロペンチル環の炭素を¹⁴Cで標識したものの([cyc-¹⁴C]スピロメシフェン)を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はスピロメシフェンに換算した。代謝物/分解物/原体混在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) 動物体内運命試験

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹または雄 12 匹）に[dhy-¹⁴C]スピロメシフェンを 2 mg/kg 体重（以下、[1. (1)]において「低用量」という。）または 500 mg/kg 体重（以下、[1. (1)]において「高用量」という。）で単回経口投与、または反復経口投与（非標識体を低用量で 1 日 1 回、14 日間反復経口投与後、[dhy-¹⁴C]スピロメシフェンを低用量で単回経口投与）し、血中濃度推移について検討された。

血中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

低用量単回経口投与群では、血漿中放射能は雄で投与 2 時間後、雌で投与 1 時間後に最高濃度（C_{max}）に達した後、雄では投与 6 時間後、雌では投与 4 時間後に 2 番目のピークが認められ、その後、放射能濃度は減少した。

反復経口投与群では、雌雄ともに投与 4 時間後、高用量群（雄 12 匹）では投与 6 時間後に C_{max} に達した後、いずれも放射能濃度は減少した。高用量群では血漿中の T_{max} が遅く、吸収が緩やかであることが示唆された。

全血中濃度は血漿中濃度より低かったが、血漿中濃度と同様の挙動を示した。（参照 2）

表 1 血中放射能濃度推移

投与量	2 mg/kg 体重								500 mg/kg 体重	
	単回経口				反復経口				単回経口	
試料	血漿		全血		血漿		全血		血漿	全血
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T _{max} (時間)	2	1	6	1	4	4	3	4	6	6
C _{max} (μg/g)	0.83	0.56	0.50	0.33	0.84	0.72	0.50	0.43	40.1	25.4
T _{1/2} (時間)	10.5	16.0	15.5	11.4	18.0	7.4	9.9	8.1	8.7	6.6

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]より得られた尿中及び胆汁中排泄率ならびに肝臓及びカーカス¹に残留していた放射能の合計から、スピロメシフェンの低用量投与における吸収率は約48%と算出された。(参照2)

② 分布

Wistar ラット (一群雌雄各4匹または雄4匹) に[dhy-¹⁴C]スピロメシフェンを低用量または高用量で単回経口投与、または低用量で反復経口投与し、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、組織中放射能は低かったが、肝臓において最も高濃度の放射能が検出された。反復投与群の雌では、脂肪において高濃度の放射能が検出され、雄より高い傾向がみられた。大部分の臓器で単回投与に比べ反復投与の方が高い値を示したが、骨、脳、心臓、筋肉、脾臓、甲状腺及び子宮における放射能濃度は検出限界未満であった。

また、低用量単回投与群の一群雄4匹における全身オートラジオグラフィーの結果、投与1時間後、放射能はすべての組織に分布し、胃腸管、膀胱及び心臓内血液で高かった。放射能濃度は、投与4時間後に最高となり、以後、低下した。投与48時間後には、放射能は胃腸管、腎臓及び膀胱のみに存在した。(参照2)

表2 主要組織における残留放射能濃度 (ng/g)

投与量	投与方法	性別	投与72時間後
2 mg/kg 体重	単回経口	雄	肝臓(23.1)、脂肪(8.07)、胃腸管(5.88)、腎臓(5.31)、全血(2.60)、皮膚(1.69)
		雌	脂肪(21.3)、肝臓(11.1)、胃腸管(8.86)、腎臓(4.45)、卵巣(3.38)、皮膚(1.89)、全血(1.69)
	反復経口	雄	肝臓(43.9)、胃腸管(14.9)、腎臓(8.37)、脂肪(6.11)、全血(4.29)、肺(2.04)、皮膚(1.85)、精巣(1.07)
		雌	脂肪(28.1)、胃腸管(19.6)、肝臓(10.7)、腎臓(3.67)、卵巣(2.23)、皮膚(2.12)、副腎(1.76)、全血(1.16)
500 mg/kg 体重	単回経口	雄	肝臓(1700)、脂肪(1160)、胃腸管(610)、腎臓(210)、全血(94.9)

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ)。

③ 代謝物同定・定量

排泄試験[1. (1)④ a. 及び b.] で得られた糞、尿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。

スピロメシフェンの糞、尿及び胆汁中代謝物は表 3 に示されている。尿中代謝物の尿中放射能に対する割合は、投与量あるいは雌雄間で多少異なっていた。糞中からは、親化合物と代謝物 M1 のみが検出され、親化合物が全試料中放射能の 80~95% を占めた。

スピロメシフェンはラット体内において、最初に *tert* ブチルアセテートの加水分解を受け、代謝物 M1 (エノール体) に代謝された後、フェニル基のメチル基はヒドロキシメチル体を経てカルボン酸へ、シクロペンチル環は水酸化体を経てオクソ体へ酸化的に代謝され尿及び胆汁中に排泄された。尿及び胆汁中の代謝物として、グルクロン酸あるいは硫酸抱合体は検出されなかった。(参照 2)

表 3 糞、尿及び胆汁中における代謝物 (%TAR)

投与量	投与方法	性別	試料	スピロメシフェン	代謝物
2 mg/kg 体重	単回経口	雄	糞	40.7	M1(2.3)
			尿	—	M2(8.9)、M3(5.3)、M7(4.8)、M1(4.2)、M4(3.6)、M6(2.8)、M5(2.0)
			胆汁	—	M2(0.7)、M4(0.6)、M3(0.4)、M7(0.4)、M1(0.2)、M5(0.2)、M6(0.1)
		雌	糞	34.3	M1(2.1)
			尿	—	M1(9.1)、M2(6.5)、M3(5.2)、M6(4.4)、M7(3.6)、M4(2.7)、M5(2.5)
			糞	33.5	M1(1.8)
	反復経口	雄	尿	—	M2(10.8)、M4(6.6)、M5/M7(5.5)、M3(5.4)、M6(3.1)、M1(2.5)
		雌	糞	37.6	M1(2.8)
500 mg/kg 体重	単回経口		雄	糞	80.8
		尿		—	M2(2.6)、M4(1.9)、M1(1.3)、M3(0.9)、M7(0.7)、M5(0.2)、M6(0.2)
		雌	糞	73.4	M1(5.7)
			尿	—	M1(2.5)、M4(1.2)、M2(1.0)、M6(0.5)、M3(0.4)、M5(0.2)、M6(0.1)

—: 検出されず

注) 低用量単回投与群の糞及び尿は投与後 24 時間の合計、高用量群の糞は投与後 6~24 時間の合計、他は投与後 48 時間の合計。

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に[dhy-¹⁴C]スピロメシフェンを低用量または高用量で単回経口投与、または低用量で反復経口投与し、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

いずれの投与群においても、投与後 72 時間の糞尿中に総投与放射能（TAR）の 89.4～102%が排泄され、その大部分が投与後 24 時間以内に速やかに排泄された。主要排泄経路は糞中であり、投与後 72 時間の糞中に、低用量群では 53.3～56.5%TAR、高用量群では 92.7～93.1%TAR が排泄された。また、高用量群において、放射能の呼気への排泄はほとんど認められなかった。

放射能の排泄率及び排泄パターンに性差は認められなかった。低用量群における排泄挙動は、単回経口投与群及び反復経口投与群で類似していたが、反復経口投与群では投与後 24 時間の排泄率が単回経口投与群よりわずかに低く、単回経口投与群に比べて排泄が遅延していることが示唆された。（参照 2）

表 4 尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量	2 mg/kg 体重								500 mg/kg 体重			
	単回経口				反復経口				単回経口			
投与方法	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
性別	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	35.7	53.2	37.6	52.0	34.4	45.5	31.2	46.6	7.53	89.9	5.83	88.6
投与後 72 時間*	39.0	56.5	39.1	54.8	39.6	53.3	34.0	55.4	8.90	93.1	6.50	92.7

*：投与後 72 時間の尿はケージ洗浄液を含む。

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（雄 4 匹）に[dhy-¹⁴C]スピロメシフェンを低用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中排泄率は表 5 に示されている。

投与後 48 時間の胆汁中に 6.8%TAR が排泄された。胆汁中への排泄は遅く、投与後 12～24 時間の排泄割合が最も高かった（3.1%TAR）。（参照 2）

表 5 尿、糞及び胆汁中排泄率（%TAR）

投与量	2 mg/kg 体重		
	単回経口		
投与方法	雄		
性別	雄		
試料	尿	糞	胆汁
投与後 0～24 時間	16.7	8.31	5.1
投与後 24～48 時間	18.0	37.0	1.7
合計*	34.7	45.3	6.8

*：投与後 48 時間の合計。

(2) 定量的全身オートラジオグラフィー

Wistar ラット（一群雌雄各 7 匹）に[dhy-¹⁴C]スピロメシフェンを単回経口（雄：1.84 mg/kg 体重、雌：1.41 mg/kg 体重）投与して、全身オートラジオグラフィーが実施された。

投与された放射能は、投与後 72 時間で尿及び糞を經由してほぼ排泄された。大部分の組織及び臓器で投与 1 時間後に最大濃度が検出され、すべての組織及び臓器中における放射能濃度は投与 1~72 時間後にかけて顕著に減少した。いずれの時点でも、肝臓、腎臓及び褐色脂肪の放射能濃度は血液中の放射能濃度より高かったが、ホルモン制御を司る腺臓器及び副腎、精巣、子宮あるいは甲状腺等の組織で強い黒化は認められなかった。

以上より、スピロメシフェン及びその代謝物は、ラットの組織及び臓器に蓄積しないと考えられた。（参照 3）

(3) 排泄物及び組織における残留放射能の測定及び代謝物の分析

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に[dhy-¹⁴C]スピロメシフェンを 2 mg/kg 体重で単回経口投与して、尿、腎臓、肝臓等における残留放射能の測定及び代謝物の分析が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 6、主要組織及び尿中における代謝物は表 7 に示されている。

投与 1.5 時間後の雄及び雌ラットでは、それぞれ 32.3 及び 14.4% TAR が胃腸管を除く臓器及び組織で検出され、40.2 及び 61.0% TAR が糞を含む胃腸管、28.3 及び 13.7% TAR が尿中で検出された。投与 24 時間後には、胃腸管を除く体内における残留量は雄及び雌で 6.3 及び 1.5% TAR まで減少し、一方、尿中排泄は 57.9 及び 48.2% TAR まで増加した。雌ラットの吸収率は雄ラットより低く、その一方で分布は速やかであることが示唆された。

糞を含む胃腸管を除き、放射能濃度の最高値は投与 1.5 時間後の肝臓で検出された。（参照 4）

表 6 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与条件	性別	投与 1.5 時間後	投与 24 時間後
2 mg/kg 体重 単回経口	雄	胃腸管+糞(9.39)、肝臓(8.62)、腎臓(2.43)、 血漿(1.76)、その他(0.7 未満)	胃腸管+糞(5.91)、肝臓(1.71)、 その他(0.4 未満)
	雌	胃腸管+糞(13.9)、肝臓(3.10)、腎臓(1.56)、 血漿(1.05)、その他(0.5 未満)	胃腸管+糞(7.23)、 その他(0.01 未満)

表7 主要組織及び尿中における代謝物 (%TAR)

投与条件	性別	試料*	スピロメシフェン	代謝物
2 mg/kg 体重 単回経口	雄	尿	—	M2(16.5)、M7(11.4)、M4(8.7)、M3(7.2)、M6(5.3)、 M1(1.6)、その他(0.3 以下)
		血漿	—	M1(0.80)、M3(0.17)、M2(0.14)、M4(0.11)、 その他(0.03 以下)
		肝臓	—	M1(9.44)、M2(4.10)、M3(0.67)、M4(0.41)、 M7(0.33)、その他(0.2 以下)
		腎臓	—	M1(0.29)、M2(0.29)、M3C(0.10)、 その他(0.07 以下)
	雌	尿	—	M1(12.8)、M7(10.2)、M2(7.1)、M3(5.4)、M6(5.4)、 M4(3.2)、その他(0.2 以下)
		血漿	—	M1(0.20)、M3(0.17)、その他(0.1 以下)
		肝臓	≤0.1	M1(2.75)、M3(0.51)、M7(0.41)、M2(0.37)、 M4(0.22)、その他(0.2 以下)
		腎臓	≤0.1	M7(0.12)、M1(0.10)、その他(0.07 以下)

— : 検出されず

* : 尿は投与後 24 時間、血漿、肝臓及び腎臓は投与 1.5 時間後。

2. 植物体内運命試験

(1) トマト

[dhy-¹⁴C]スピロメシフェンを、収穫前 31 及び 7 日のトマト(品種: Moneymaker) に 409 g ai/ha で 2 回散布し、最終散布 7 日後に採取されたトマト果実(成熟及び未成熟)及び葉を試料とした植物体内運命試験が実施された。

収穫時の成熟果実中の総残留放射能 (TRR) は 0.844 mg/kg であり、表面洗浄液及び抽出液中放射能がそれぞれ 79.3%TRR (0.669 mg/kg) 及び 16.9%TRR (0.143 mg/kg) であった。未抽出残渣中放射能は 3.8%TRR (0.032 mg/kg) であった。収穫時に採取された未成熟果実中の総残留放射能は 0.496 mg/kg であり、表面洗浄液と抽出液中放射能がそれぞれ 73.5%TRR (0.365 mg/kg) 及び 24.7%TRR (0.123 mg/kg)、未抽出残渣中放射能は 1.8%TRR (0.032 mg/kg) であった。

また、散布中に薬液が付着しないよう防護した果実中の残留放射能は 0.021 mg/kg であり、移行はごくわずかであると考えられた。

成熟果実の表面洗浄液中に認められた主要成分は親化合物 (77.3%TRR ; 0.652 mg/kg) であった。抽出液中からは、親化合物 (9.0%TRR ; 0.076 mg/kg) 及び 4-ヒドロキシメチル体のグルコシドである M9 (5.4%TRR ; 0.046 mg/kg) が検出された他、M1 (エノール体) 及び M2 (4-ヒドロキシメチル体) もそれぞれ 0.7%TRR (0.006 mg/kg) 及び 0.5%TRR (0.004 mg/kg) 検出された。未成熟果実においても成熟果実と同様の分布を示した。有効成分の大部分は果実中に浸透しないことが示唆された。(参照 5)

(2) りんご

[dhy-¹⁴C]スピロメシフェンをりんご(品種不明)果実の成熟始期に1回散布(1,050 g ai/ha)し、りんご果実の成熟期に相当する処理7日後に採取されたりんご果実及び葉を試料とした植物体内運命試験が実施された。

果実における総残留放射能は0.723 mg/kgであった。大部分(96.8%TRR; 0.700 mg/kg)が表面洗浄液に認められ、残り(3.0%TRR; 0.022 mg/kg)が果実から抽出された。表面洗浄液からは親化合物のみが同定された。りんご果実中には、親化合物(97.4%TRR; 0.704 mg/kg)、M1(0.1%TRR; 0.001 mg/kg)、M2(1.7%TRR; 0.012 mg/kg)及びM9(0.2%TRR; 0.001 mg/kg)が同定された。

葉における総残留放射能は26.6 mg/kgであった。親化合物が主要残留物(91.4%TRR; 24.3 mg/kg)であり、M1、M2及びM9も少量(3%TRR未満)認められた。

スピロメシフェンのりんごにおける代謝は、果実及び葉のいずれでも類似しており、トマトで認められた代謝物がりんごにおいても検出された。(参照6)

(3) レタス

[dhy-¹⁴C]スピロメシフェンを播種26日後及び収穫7日前のレタス(品種:ヴェガス)に、標準施用量(400 g ai/ha)及び標準施用量の0.75倍または1.25倍で2回散布処理し、最終処理後7日に採取して植物体内運命試験が実施された。

標準施用量で施用したレタスでは、最終処理7日後のレタスの総残留放射能は0.411 mg/kgであり、そのうち98.6%TRR(0.405 mg/kg)が抽出物中に存在し、未抽出残渣中放射能は1.4%TRR(0.006 mg/kg)であった。

レタス抽出液の主要成分は親化合物(57.6%TRR; 0.237 mg/kg)であり、M1が1.5%TRR(0.006 mg/kg)検出された。HPLC分析で認められた画分からM2(2.8%TRR; 0.012 mg/kg)、M4(3-ペンタノール、2.1%TRR; 0.009 mg/kg)、M8(ジヒドロキシエノール、6.2%TRR; 0.025 mg/kg)、M9(13%TRR; 0.053 mg/kg)等が同定された。

標準施用量の0.75及び1.25倍で施用したレタスにおける残留成分の分布は、標準施用量での分布と類似し、親化合物が65.8~69.1%TRRを占めた。9%TRRに達した代謝物はM9のみであった。(参照7)

(4) わた

[dhy-¹⁴C]スピロメシフェンをわた(品種:Acala Maxxa)に、標準施用量の約1.5倍量(303 g ai/ha)をフロアブル製剤として7日間隔で3回散布し、最終処理21日後の成熟期に、「開花した綿花」、「開花していない綿花」、「茎葉及びがく」を採取して植物体内運命試験が実施された。

種子における総残留放射能は0.051 mg/kgであった。薬液が付着しないように防護した綿花から採取された種子からは0.0046 mg/kgを検出したが、移行性は少な

いことが示唆された。

「茎葉及びがく」における総残留放射能は 6.33 mg/kg であった。アセトニトリルにより 92.2%TRR (5.84 mg/kg) が抽出され、7.8%TRR (0.49 mg/kg) が未抽出であった。さらに、未抽出残留物をセルラーゼ、ペロナーゼ及びβ-グルコシダーゼ処理後に酸及びアルカリにて加熱還流抽出が実施されたところ、アルカリ条件 (2M 水酸化ナトリウム) での加熱還流抽出で最も多くの放射能が抽出された (7.3%TRR ; 0.46 mg/kg。酵素類の処理では抽出効率の改善はなかった)。アセトニトリル抽出物とあわせると 99.5%TRR (6.30 mg/kg) が回収された。

種子の抽出液から、親化合物 (56.2%TRR ; 0.029 mg/kg) 及び M1 (38%TRR ; 0.019 mg/kg) が同定された。「茎及びがく」の抽出液からは親化合物が 26.3%TRR、M1 が 49.4%TRR、M2 が 6.9%TRR、M8 が 3.6%TRR、その他 M4、M6 (4-ヒドロキシメチル-3-ペンタノール) 及び M9 が各 1%TRR 以下検出された。抽出残渣の 2M 水酸化ナトリウムの加熱還流抽出液からは、7.3%TRR (0.46 mg/kg) の放射能が遊離した。このうち、M1 が 3.8%TRR (0.24 mg/kg) 検出された他、未同定の代謝物が 0.7~1.5%TRR 検出された。親化合物は 0.3%TRR 未満であったが、M1 はアルカリ条件下で加水分解された可能性があると考えられた。(参照 8)

以上、植物体内運命試験[2. (1)~(4)]の結果から、スピロメシフェンの植物体内における代謝経路は、エステルの開裂による M1 の生成、続いて M1 のフェニル基のパラ位メチル基の水酸化による M2 の生成、さらに抱合化による M9 の生成と考えられた。その他、代謝物 M4、M6 及び M8 も生成すると考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験 ([dhy-¹⁴C]スピロメシフェン)

[dhy-¹⁴C]スピロメシフェンをシルト質埴壤土 (Claude 土壌 : 米国)、砂壤土 (Fresno 土壌 : 米国)、シルト (Hoefchen 土壌 : ドイツ) 及び砂壤土 (Laacherhof 土壌 : ドイツ) に乾土あたり 0.32 mg/kg 添加し、20°C の暗条件で 120 日間 (Claude 土壌及び Fresno 土壌については 365 日間) インキュベートして好氣的土壌中運命試験が実施された。

抽出性放射能はいずれの土壌でも経時的に減少し、それに伴い結合性残留物及び揮発性物質が増加した。結合性残留物は、いずれの土壌でも処理 30~120 日後には最大に達したが、25%TAR を超えることはなく、その後、減少し ¹⁴CO₂ の発生量が増加したことから、結合性残留物も無機化を受けることが推定された。¹⁴CO₂ は経時的に増加し、試験終了時には約 70%TAR に達した。

4 種類の土壌における親化合物の残存量は、120 または 365 日の試験終了時点で 1%以下に減少した。スピロメシフェンの推定半減期は 2.9~17.9 日であった。

親化合物は M1 (エノール体) に速やかに分解された。M1 の最大値は、Claude 土壌及び Fresno 土壌ではそれぞれ 32 及び 28%TAR (いずれも処理 14 日後)、

Hoefchen 土壌及び Laacherhof 土壌ではそれぞれ 49 及び 58%TAR (いずれも処理 7 日後) であり、いずれの土壌においても、試験終了時までには、2%TAR 以下に減少した。M3 の最大値は、Claude 土壌では 7.5%TAR (処理 30 日後)、Fresno 土壌では 2.8%TAR (処理 14 日後) であった。Hoefchen 及び Laacherhof 土壌では、それぞれ 10.6%TAR (処理 14 日後) 及び 11.4%TAR (処理 30 日後) であり、その後減少した。M5 については、Claude 土壌及び Fresno 土壌で、処理 30 日後にそれぞれ 7 及び 4%TAR に増加し、Hoefchen 土壌及び Laacherhof 土壌では、試験期間を通じて 2%TAR 未満であった。また、50 倍過剰量で処理した Claude 土壌からは、M10 及びその加水分解物である M11 が同定された。

スピロメシフェンの好氣的土壌における分解経路は、エステルの開裂による M1 の生成、M1 の 4-メチルフェニル部分あるいはシクロペンチル環の水酸化及び酸化による M3 (4-カルボン酸体) あるいは M5 (ペンタノン) の生成、また、M10 (カルボキシペンチルエステル) 及びその加水分解物 M11 (グリオキシル酸体) を経て、最終的に CO₂ まで完全に無機化される考えられた。(参照 9)

(2) 好氣的土壌中運命試験 ([phe-¹⁴C]スピロメシフェン)

[phe-¹⁴C]スピロメシフェンを砂壤土 (Fresno 土壌: 米国) に乾土あたり 0.4 mg/kg (900 g ai/ha に相当) となるように添加し、20°C の暗条件下で 120 日間インキュベートして好氣的土壌運命試験が実施された。

水及びアセトニトリルで抽出された放射エネルギーは、経時的に減少し、それに伴い結合性残留物 (処理 0 及び 120 日後でそれぞれ 5.8 及び 20.5%TAR) 及び ¹⁴CO₂ (処理 120 日後に約 30%TAR) が増加した。

親化合物は速やかに分解された。M1 は処理 7 日後に 77.1%TAR まで増加した後、処理 120 日後には 22%TAR まで減少した。M3 は処理 3 日後に増加し始め、処理 90 日後に 11.3%TAR に達し、試験終了時では 11.1%TAR であった。M5 は処理 3 日後から認められ、処理 62 日後に 5.1%TAR まで増加し、試験終了時には 4.6%TAR に減少した。スピロメシフェンの推定半減期及び 90% 消失期間はそれぞれ 2.6 及び 8.6 日であった。

スピロメシフェンの好氣的土壌における分解経路は、エステルの開裂による M1 の生成、M1 の 4-メチルフェニル部分あるいはシクロペンチル環の水酸化及び酸化による M3 あるいは M5 の生成を経て、最終的に CO₂ まで完全に無機化されると考えられた。(参照 10)

(3) 好氣的土壌中運命試験 ([cyc-¹⁴C]スピロメシフェン)

[cyc-¹⁴C]スピロメシフェンを砂壤土 (Fresno 土壌: 米国) に乾土あたり 0.401 mg/kg (900 g ai/ha に相当) となるように添加し、20°C の暗条件下で 90 日間インキュベートして好氣的土壌中運命試験が実施された。

水及びアセトニトリルで抽出された放射エネルギーは、処理当日の 99.1%TAR から経時

的に減少し、試験終了時点では 67.2% TAR であった。結合性残留物及び $^{14}\text{CO}_2$ は経時的に増加し、最高値はそれぞれ 13.9% TAR (処理 90 日後) 及び 14.3% TAR (試験終了時) であった。

親化合物は速やかに分解された。M1 は処理 30 日後に 82.2% TAR まで増加した後、処理 90 日後には 45.3% TAR まで減少した。M3 は経時的に増加し、処理 90 日後に 14.1% TAR に達した。M5 及び M12 (2-ヒドロキシメチル体) を含むその他の分解物はいずれも 5% TAR 未満であった。スピロメシフェンの推定半減期は 3.8 日と考えられた。

スピロメシフェンの好氣的土壌における分解経路は、エステルの開裂による M1 の生成、M1 の 4-メチルフェニル部分あるいはシクロペンチル環の水酸化及び酸化による M3 あるいは M5 の生成を経て、最終的に CO_2 まで完全に無機化される経路と考えられた。(参照 11)

(4) 土壌表面光分解試験

[dhy- ^{14}C]スピロメシフェンを砂壤土 (Fresno 土壌: 米国) に乾土あたり 2 $\mu\text{g/g}$ となるように加えた後、 $20 \pm 1^\circ\text{C}$ でフィルター付のキセノンランプ (光強度: 680 W/m^2 、波長: 300~800 nm) を 10 日間連続照射し、土壌表面光分解試験が実施された。なお、土壌中の微生物活性を維持するため、土壌の水分含量を 1/3 バール含水量の 75% に維持された。

光照射により、親化合物は処理直後の 98.9% TAR から、処理 10 日後には 72.9% TAR まで減少した。M1 は処理 10 日後に 11.6% TAR まで増加した。その他に主要分解物は認められなかった。結合性残留物は処理 10 日後に最大で 7.4% TAR に達した。

暗所対照区では、親化合物は処理 10 日後に 73.9% TAR まで減少した。M1 が検出された唯一の分解物で、処理 10 日後には 24.1% TAR まで増加した。

推定半減期は、照射区及び暗所対照区ともに 23.1 日 (外部環境下では 5.8 日に相当) と考えられ、スピロメシフェンの土壌での分解に光は寄与しないことが示唆された。(参照 12)

(5) 土壌吸着試験

4 種類の土壌 [砂壤土 (青森、埼玉及び茨城) 及びシルト質砂土 (Lufa Speyer 土壌: ドイツ)] を用いた [dhy- ^{14}C]スピロメシフェンの土壌吸着試験及び 4 種類の土壌 [砂壤土 (岡山)、砂土 (宮崎)、壤土 (茨城) 及びシルト (埼玉)] を用いた分解物 M1 の土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} はスピロメシフェンで 175~7,220、M1 で 0.0228~0.535 であった。有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} はスピロメシフェンで 5,050~179,000、分解物 M1 で 0.527~31.8 であった。(参照 13、14)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験 (滅菌緩衝液)

[dhy-¹⁴C]スピロメシフェンを pH 4 (酢酸緩衝液)、pH 7 (Tris 緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に 0.065 mg/L となるように加えた後、暗条件下、25 及び 50°C で 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

50°C では、親化合物は pH 4 緩衝液中で処理 6 日後に 15.1% TAR にまで減少し、pH 7 及び 9 ではそれぞれ処理 3 日後に 30.5% TAR 及び定量限界未満に減少した。

25°C では、親化合物は処理 30 日後に pH 4、7 及び 9 で 71.0、42.9% TAR 及び定量限界未満に減少した。

スピロメシフェンの半減期は pH 及び温度の上昇とともに短縮した。pH 4、7 及び 9 での推定半減期は、50°C でそれぞれ 2.2 日、1.7 日及び 2.6 時間、25°C ではそれぞれ 53.3、24.8 及び 4.3 日、20°C ではそれぞれ 107、44.7 及び 4.8 日であった。

加水分解での主要分解物は M1 (エノール体) であった。M1 は、50°C では pH 4、7 及び 9 で処理 3 日後にそれぞれ 54.9、68.3 及び 96.8% TAR に達した。25°C では、処理 30 日後にそれぞれ 27.5、54.3 及び 95.7% TAR に達した。その他、少量の分解物が検出されたが、いずれの温度、pH でも 3% TAR を超える成分は認められなかった。(参照 15)

(2) 水中光分解試験 (自然水 / [dhy-¹⁴C]スピロメシフェン)

[dhy-¹⁴C]スピロメシフェンを自然水 (ドイツマンハイム、ライン川河川水、pH 7.6) に 0.06 mg/L となるように加えた後、25 ± 1°C でキセノンランプ (光強度: 914 W/m²、波長: 300~800 nm) を 8 日間連続照射して水中光分解試験が実施された。

光照射により親化合物は分解し、推定半減期は 1.8 日 (東京の 4~6 月の太陽光換算で約 17 日) であった。

照射区において、親化合物は処理 0 時間で既に 95.5% TAR であり、M1 が 4.1% TAR 生成していた。処理 6 日後には、親化合物は 5% TAR 未満になり、以後、試験終了時まで 3.7~4.9% TAR であった。8 日間の照射により 2.6% TAR の揮発性成分、0.3% TAR の ¹⁴CO₂ が発生し、溶液中では M1 が処理 1 日後に最大 26.9% TAR に達した後、試験終了時には 11.4% TAR まで減少した。それ以外に 10% TAR を超える分解物は認められなかった。この他、M12 が処理 3 日後に最大値 8.8% TAR に達し、試験終了時に 7.2% TAR が検出された。また、M13 (試験終了時に最大値 5.6% TAR) 及び M14 (処理 3 日後に最大値 4.6% TAR) が検出された。

暗所対照区の試験終了時には、親化合物は 27.3% TAR 認められ、M1 は約 70% TAR に達した。

自然水における水中光分解により、スピロメシフェンは M13 (シクロブチル光異性体) 及び M14 (エノール光異性体) に直接光分解した。また、スピロメシフェンの加水分解により、M1 が生成し、続いて分解物 M12 (2-ヒドロキシメチル体) が生成した。また、少量の ¹⁴CO₂ も生成した。(参照 16)

(3) 水中光分解試験（自然水／[phe-¹⁴C]及び[cyc-¹⁴C]スピロメシフェン）

[phe-¹⁴C]スピロメシフェン及び[cyc-¹⁴C]スピロメシフェンを自然水（ドイツマンハイム、ライン川河川水、pH 7.9）に 0.06 mg/L となるように加えた後、25±1°C でキセノンランプ（光強度：949 W/m²、波長：300～800 nm）を 96 時間連続照射して水中光分解試験が実施された。

スピロメシフェンは光照射により分解し、試験終了時には 8.0% TAR となった。推定半減期は 1.1 日（東京の 4～6 月期の太陽光換算で 11 日）であった。

照射区では、試験終了時に 0.6% TAR の揮発性成分と 0.1% TAR の ¹⁴CO₂ が発生した。M1 は処理 48 時間後に 31.8% TAR まで増加し、試験終了時まで維持された。M13 及び M14 も検出され、処理 72 時間後にそれぞれ 8.3 及び 9.3% TAR 認められた。少量分解物として、M12 が処理 24 時間後に 1.9 % TAR 認められ、試験終了時には 9.0% TAR に達した。その他の少量分解物は 7.9% TAR 未満であった。

暗所対照区では、試験終了時に親化合物が 37.1% TAR、M1 が 54.1% TAR 確認された。

水中光分解試験条件下では、スピロメシフェンは M13 及び M14 に直接光分解した。また、スピロメシフェンの加水分解により生成した M1 から、光分解により分解物 M12（2-ヒドロキシメチル体）が生成した。また、少量の ¹⁴CO₂ も生成した。

（参照 17）

(4) 水中光分解試験（緩衝液／[dhy-¹⁴C]スピロメシフェン）

[dhy-¹⁴C]スピロメシフェンを pH 4 の酢酸緩衝液に 0.065 mg/L となるように加えた後、25±1°C でキセノンランプ（光強度：680 W/m²、波長：300～800 nm）を 5 日間連続照射（ただし、暗所対照区は処理 9 日後に試験終了）し、スピロメシフェンの緩衝液での水中光分解試験が実施された。

照射区において、親化合物は試験終了時に 11.1% TAR まで減少した。M13 は処理 3 時間後に 1.2% TAR 生成し、試験終了時に 35.8% TAR まで増加した。M14 は、処理 1 日後に 12.3% TAR 存在し、試験終了時には 36.6% TAR まで増加した。M1 は試験終了時に 12.3% TAR まで増加した。

暗所対照区では、親化合物は試験終了時（処理 9 日後）に 79.7% TAR 認められた。M1 が検出された唯一の分解物であり、試験終了時に 13.9% TAR 検出された。

本試験条件下でのスピロメシフェンの推定半減期は 1.7 日、暗所対照区での推定半減期は 23.1 日と考えられた。4～6 月の東京の自然太陽光下における推定半減期は約 12 日と考えられた。

水中光分解試験条件下では、スピロメシフェンは M13 及び M14 に直接光分解した。M1 も生成したが、M1 は照射区及び暗所対照区のいずれからも同程度生成したことから、光分解ではなく加水分解により生成したと推定された。（参照 18）

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、スピロメシフェン、分解物 M1 及び M3 を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。推定半減期は表 8 に示されている。（参照 19）

表 8 土壌残留試験成績

試験	土壌	濃度*	推定半減期（日）	
			スピロメシフェン	スピロメシフェン ＋分解物
容器内 試験	火山灰土・軽埴土	1.2 mg/kg	10	39
	沖積土・埴壌土		11	45
圃場 試験	火山灰土・軽埴土	1,050 g ai/ha	8	16
	沖積土・埴壌土		10	13

*：容器内試験で純品、圃場試験で 22.9%フロアブルを使用

6. 作物残留試験

果実、野菜、茶等を用いて、スピロメシフェン、代謝物 M1、M2 及び M9（M2 のグルコース抱合体）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。スピロメシフェンの可食部における最高値は、600 g ai/ha で 1 回散布し、最終散布 7 日後に収穫された茶（荒茶）の 14.8 mg/kg であった。また、代謝物 M1 及び M2+M9（合量）の最高値は、いずれも 600 g ai/ha で 1 回散布した茶（荒茶）であり、M1 については、最終散布 7 日後の 8.05 mg/kg、M2+M9 については、最終散布 14 日後の 12.0 mg/kg であった。（参照 20、21、59）

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、スピロメシフェン及び代謝物 M1 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が表 9 に示されている（別紙 4 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からスピロメシフェンが最大の残留を示す使用条件で、今回申請されたナズ等を含む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 9 食品中より摂取されるスピロメシフェン及び代謝物 M1（合量）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)	137	86.8	140	161

7. 一般薬理試験

マウス、ラット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 10 に示されている。（参照 22）

表 10 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)*	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)	SD ラット	雄 5 0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	自発運動量	ICR マウス	雄 5 0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	痙攣誘発	ICR マウス	雄 5 0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	体温	SD ラット	雄 5 0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
循環器系	呼吸数、血圧、 心拍数、 心電図、	NZW ウサギ	雄 3~4 0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
自律神経系	瞳孔径	SD ラット	雄 5 0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
腎機能	尿量 尿中電解質 尿浸透圧	SD ラット	雄 5 0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし

*：溶媒として 2%クレモホア溶液が用いられた。

—：最小作用量が設定できない。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

スピロメシフェン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 23~25)

表 11 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)		観察された症状
		雄	雌	
経口*	Wistar ラット 雌雄各 3 匹	>2,500	>2,500	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)		立毛 死亡例なし
		>4.87	>4.87	

*：脱塩水に懸濁

スピロメシフェンの代謝物 M1 及び原体混在物 MA の急性経口毒性試験が実施された。結果は表 12 に示されている。(参照 26、27)

表 12 急性毒性試験結果概要 (代謝物及び原体混在物)

被験物質	投与経路*	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	観察された症状
			雌	
代謝物 M1	経口	Wistar ラット 雌 3 匹	1,000	運動低下、歩行失調、痙攣、努力呼吸、流涎及び眼瞼亀裂 2,000 mg/kg 体重で 2 例死亡
原体混在物 MA	経口	Wistar ラット 雌 3 匹	>5,000	症状及び死亡例なし

* : 2%クレモホア EL 加脱塩水に懸濁

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた強制単回経口 (原体 : 0、200、700 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒 : 0.5%MC/0.4%Tween80 の脱イオン水) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

雌の 2,000 及び 700 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 3 及び 1 例に尿の着色が認められたが、それ以外の検体投与の影響と考えられる所見は認められなかった。神経毒性は認められなかった。(参照 28)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ヒマラヤンウサギ (雄) 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。スピロメシフェンには眼刺激性及び皮膚刺激性は認められなかった。(参照 29、30)

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。膨疹及び痂皮が認められ、感作率は惹起後 48 時間で 100%、72 時間で 90% であり、皮膚感作性が認められた。(参照 31)

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 (原体 : 0、100、500 及び 3,000 ppm : 平均検体摂取量は表 13 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 13 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	500 ppm	3,000 ppm	3,000 ppm*
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.3	31.7	204	209
	雌	7.7	36.6	232	246

* : 回復群

3,000 ppm 投与群の雌 3 例に死亡が認められた（うち 1 例は瀕死によりと殺、1 例は事故死）。

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

3,000 ppm 投与群で脳比重量²増加（雌雄）、副腎絶対重量減少（雄）、心臓絶対重量減少（雄）、精巣比重量増加、脾臓絶対重量減少（雌雄）、腎臓比重量増加（雌雄）が認められたが、これらは低体重に関連したものと考えられた。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等、500 ppm 以上投与群の雌で空腸粘膜上皮細胞質空胞化等が認められたので、無毒性量は雄で 500 ppm（31.7 mg/kg 体重/日）、雌で 100 ppm（7.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 32）

表 14 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"> ・ 体重増加抑制 ・ 飲水量減少 ・ TP 延長 ・ WBC 及び Lym 減少、Neu 増加 ・ ALT 及び ALP 増加 ・ T.Chol、TG 及び T.Bil 減少 ・ T₃ 及び T₄ 減少、TBC 及び TSH 増加 ・ 尿量及び Cre 減少 ・ 脾臓内細胞数減少 ・ CD2^{total}、CD5^{total} 及び CD4^{total} 減少 ・ IgA 及び IgG 減少 ・ 脾臓内 B 細胞活性化マーカー増加及び脾臓細胞マクロファージ活性化 ・ 肝比重量増加 ・ 胸腺絶対及び比重量減少 ・ 十二指腸及び空腸粘膜上皮細胞質空胞化 ・ 肝臓の脂肪貯蔵減少（門脈周囲） ・ 甲状腺ろ胞細胞肥大及びコロイド凝集 ・ 胸腺萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 鼻口部の出血、硬い便、一般状態不良、うずくまり、攻撃性、神経過敏、よろめき歩行、間代性跳躍痙攣 ・ 体重増加抑制 ・ 飲水量減少 ・ TP 延長 ・ ALT、AST 及び ALP 増加 ・ T.Chol 及び TG 減少 ・ TBC 増加、T.Bil 減少 ・ 尿量及び Cre 減少 ・ 尿蛋白及び尿比重増加 ・ CD2^{total}、CD5^{total} 及び CD4^{total} 減少 ・ IgA 及び IgG 減少 ・ 脾臓細胞マクロファージ活性化 ・ 肝比重量増加 ・ 胸腺絶対及び比重量減少 ・ 十二指腸粘膜上皮細胞質空胞化 ・ 腸間膜リンパ節の泡沫細胞 ・ 甲状腺ろ胞細胞肥大及びコロイド凝集 ・ 子宮角低形成 ・ 胸腺萎縮 ・ 脾臓ヘモジデリン及び髓外造血増加 ・ 骨髓脂肪細胞数増加 ・ 副腎好酸性細胞質
500 ppm 以上	500 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ TSH 増加 ・ 空腸粘膜上皮細胞質空胞化
100 ppm		毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）①

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、20、50、250 及び 2,000

² 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

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 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	50 ppm	250 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.71	1.81	9.19	70.9
	雌	0.78	1.88	9.29	71.4

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

血漿中エノール体 (代謝物 M1) 濃度を測定した結果、すべての群で検出され用量依存的に増加したが、M1 はいずれの投与群においても定量限界 (5 μ M) 未満であった。

250 ppm 投与群で認められた肝薬物代謝酵素の変動 (雄: *N*-DEM、*O*-DEM 及び ECOD 増加、雌: ECOD、ALD 及び EH 増加) 及び肝細胞質の変化は、極めて軽度であり、肝重量にも変化がないことから、生体の適応反応の範囲にとどまるものと判断し、検体投与による毒性影響とは考えられなかった。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞変化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 250 ppm (雄: 9.19 mg/kg 体重/日、雌: 9.29 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 33)

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
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP 増加 ・ TBC 増加、T_4 減少 ・ <i>N</i>-DEM、<i>O</i>-DEM、P450、ECOD、ALD、EH 及び UDPGT 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞変化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP 増加 ・ T_3 及び T_4 減少 ・ <i>N</i>-DEM、<i>O</i>-DEM、P450、ECOD、ALD、EH 及び UDPGT 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞変化
250 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) ②

イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (2)] において、最高用量群でも著しい毒性徴候が認められなかったことから、より高用量におけるビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、3,000 及び 5,000 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 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		3,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	98.4	173
	雌	103	171

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

いずれの投与群においても、血漿中にスピロメシフェンは認められなかった。主に M1 が認められ、投与後 24 時間以内には血漿中からの減衰はみられず、投与開始 4 週間後においても定常状態には達していなかった。(参照 34)

表 18 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
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 嘔吐 肝絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 嘔吐 GST 低下 肝絶対重量増加
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ALP 増加、T₄ 減少 NDEM、O₂DEM、P450、ECOD、ALD 及び EH 増加 肝細胞細胞質均質化及び密度増加、び慢性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ALP 増加 TSH 増加、T₄ 減少 NDEM、O₂DEM、P450、ECOD、ALD 及び EH 増加 肝比重量増加 肝細胞細胞質均質化及び密度増加、び慢性肝細胞肥大

(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 12 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、500 及び 2,000 ppm: 平均検体摂取量は表 19 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 19 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		100 ppm	500 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.4	31.8	123
	雌	7.9	38.3	149

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄で 500 ppm (雄: 31.8 mg/kg 体重/日、雌: 38.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 35)

表 20 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
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制、摂餌量減少 	<ul style="list-style-type: none"> 攻撃行動 (1 例) 体重増加抑制、摂餌量減少 テイルピンチに対する反応亢進、ハンドリング中の身体緊張増加
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

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4匹）を用いた混餌（原体：0、50、400及び4,000 ppm：平均検体摂取量は表21参照）投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

表21 1年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	400 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.4	11.5	109
	雌	1.4	10.8	117

各投与群で認められた毒性所見は表22に示されている。

50 ppm以上投与群の雄及び4,000 ppm投与群の雌で体重増加抑制が認められたが、用量相関性が認められないこと、試験終了時には背景データの範囲内であったことから、毒性学的な意義があるとは考えられなかった。

血漿中からスピロメシフェンは検出されず、急速にM1に代謝されることが示唆された。4,000 ppm投与群でのM1の濃度は、投与24時間以内に減少しなかった。しかし、試験終了時においてM1の血漿中濃度は12週よりも低値を示したことから、スピロメシフェン及びM1の蓄積性は無視できるものと考えられた。

本試験において、4,000 ppm投与群の雌雄で肝細胞質均質化/密度増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも400 ppm（雄：11.5 mg/kg 体重/日、雌：10.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照36）

表22 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 上昇 ・T₄ 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞質均質化/密度増加、肝細胞封入体様物形成/空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 上昇 ・T₄ 減少 ・肝比重量増加 ・肝細胞質均質化/密度増加、肝細胞封入体様物形成/空胞化
400 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（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各25匹）を用いた混餌（原体：0、50、125、300及び800 ppm：平均検体摂取量は表23参照）投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

表23 1年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	125 ppm	300 ppm	800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.6	6.5	15.9	42.4
	雌	3.0	7.6	19.3	51.7

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 24 に示されている。

800 ppm 投与群の雄で水晶体変性性病変（後囊混濁及び皮質水性裂）が認められたが、ラットを用いた 2 年間発がん性試験[11. (3)]において発現頻度の増加が認められなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍はなかった。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄及び 800 ppm 投与群の雌で甲状腺ろ胞細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 125 ppm (6.5 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (19.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 37)

表 24 1 年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ T₃ 増加、TSH 増加 ・ T.Bil 減少 ・ 肝腫大 ・ 甲状腺コロイド変化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ T.Bil 減少 ・ TSH 増加 ・ 両側副腎の褐色化 ・ 甲状腺ろ胞細胞肥大及びコロイド変化、副腎束状帯の細胞質好酸性化
300 ppm 以上	・ 甲状腺ろ胞細胞肥大	300 ppm 以下
125 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 2 年間発がん性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、50、125、300 及び 800 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 25 2 年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	125 ppm	300 ppm	800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.5	6.1	14.8	40.0
	雌	3.3	8.2	19.5	53.6

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 26 に示されている。

剖検により、800 ppm 投与群の雄で肺の部分的暗赤色化が認められたが、病理組織学的検査において関連所見がないこと、用量相関性がないことから、偶発的なものと考えられた。また、800 ppm 投与群の雄で精巣に少数の結節が認められたが、病理組織学的検査においてライディッヒ細胞腺腫の増加が認められないため、毒性学的な意義があるとは考えられなかった。

剖検及び病理組織学的検査において 800 ppm 投与群の雌で子宮拡張及び子宮の結節が増加し、それに伴う腹部膨満が認められた。子宮内腔拡張を示した多くの例

では、分泌物貯留、大きな嚢胞、子宮内膜間質ポリープ等の所見を伴っていた。これらの病変は加齢ラットで好発することが知られているが、これらの病変の発生頻度には用量相関性は認められなかった。さらに、関連性のある変化が卵巣、卵管、膣及び乳腺で認められていないことから、子宮の変化は偶発的なものであると考えられた。

白内障の発現率が雄において対照群よりもわずかに高かったが、用量相関性が認められず、自然発生的な加齢に伴う病変であると考えられた。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍はなかった。

本試験において、800 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄：14.8 mg/kg 体重/日、雌：19.5 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 38)

表 26 2 年間発がん性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
800 ppm	・ 体重増加抑制	・ 体重増加抑制 ・ TSH 増加 ・ 甲状腺コロイド変化
300 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 50 匹) を用いた混餌 (原体：0、20、140、1,000 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 27 18 カ月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	140 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.3	21.7	157	335
	雌	3.8	29.9	201	401

各投与群とも死亡率に影響はみられなかった。

各投与群で認められた主な所見は表 28 に示されている。

2,000 ppm 投与群の雌では、子宮の硬さの変化が認められ、対応する病理組織学的変化として子宮内膜嚢胞状過形成が認められた。また、2,000 ppm 投与群の雄 4 例で腎臓の小結節が認められ、顕微鏡学的には腎アミロイドーシスとして、腎表面に認められた結節様変化は慢性腎症として観察された。しかし、これらの病変には統計学的有意差がなく投与に関連した影響とは考えられなかった。

1,000 ppm 以上投与群の雌で副腎比重量増加が認められ、副腎皮質のアミロイドーシスに関連しているものと考えられた。アミロイドーシスは加齢性病変であり、本系統のマウスでは自然発生的に認められる全身性疾患である。アミロイドーシス

を発症した個体数の比較においては有意差が認められなかったことから、検体の影響とは考えられなかった。

腫瘍性病変について、傾向検定で統計学的な有意差がいくつか認められたが、対照群との違いはわずかであり、背景データの範囲内にあるか、あるいは群間比較では統計学的有意差が認められないことから、投与に関連した影響とは考えられなかった。

本試験において、140 ppm 以上投与群の雌雄で副腎束状帯細胞質好酸性化等が認められたので、無毒性量は、20 ppm (雄: 3.3 mg/kg 体重/日、雌: 3.8 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 39)

表 28 18 カ月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	・体重増加抑制	
1,000 ppm 以上		
140 ppm 以上	・副腎束状帯細胞質好酸性化 ・副腎皮質び慢性脂肪滴減少	・副腎の変色 ・副腎束状帯細胞質好酸性化 ・副腎皮質び慢性脂肪滴減少
20 ppm	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 25 匹) を用いた混餌 (原体: 0、30、120 及び 500 ppm: 平均検体摂取量は表 29 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 29 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	120 ppm	500 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	2.2	8.8	36.6
		雌	3.8	14.2	64.2
	F ₁ 世代	雄	3.3	13.2	76.2
		雌	4.6	18.0	90.9

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

500 ppm 投与群の F₁ 世代雌において、原始卵胞数増加が認められたが、全身性の毒性による二次的反應であるか、あるいは発育卵胞、成熟卵胞に生物学的意義のある変動はみられないこと、繁殖にも変動が認められないことから、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

500 ppm 投与群の F₁ 離乳児において、包皮分離及び膈開口の遅延が認められたが、この用量において体重が低下したことの結果であると考えられた。

本試験において、親動物では 120 ppm 以上投与群の雌雄 (F₁) で体重増加抑制等、児動物では 120 ppm 以上投与群の雌雄 (F₁、F₂) で体重増加抑制等が認められた

ので、無毒性量は親動物及び児動物で 30 ppm (P 雄 : 2.2 mg/kg 体重/日、P 雌 : 3.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 3.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 4.6 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 40)

表 30 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	500 ppm	毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・甲状腺比重量増加 ・脾絶対及び比重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺比重量増加 ・肝絶対重量減少 ・甲状腺コロイド変化 (凝集) 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量増加 ・脾絶対重量減少 ・甲状腺ろ胞細胞肥大及びコロイド変化 (凝集)、小葉中心性肝細胞肥大
	120 ppm 以上		120 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・脾絶対重量減少 	・体重増加抑制
	30 ppm			毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・脾比重量増加 ・包皮分離遅延 	<ul style="list-style-type: none"> ・脾比重量増加 ・脾及び胸腺絶対重量減少 ・腔開口遅延 	<ul style="list-style-type: none"> ・脾比重量増加 ・脾及び胸腺絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・脾比重量増加 ・脾及び胸腺絶対重量減少
	120 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・脾及び胸腺絶対重量減少 	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制
	30 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、10、70 及び 500 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

500 mg/kg 体重/日投与群の 4 例に跳躍性痙攣がみられ、その内の 1 例が妊娠 15 日に死亡した。頭部打撲による頭蓋腔出血が死亡の原因と考えられた。

70 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量減少及び体重増加抑制が認められた。

生存児を有する母動物の割合、着床後死胚、胎児数、性比、胎盤重量及び外観に検体投与の影響は認められなかった。

胎児では、毒性所見は認められなかった。

本試験において、母動物では 70 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制等が認められ、胎児では毒性所見が認められなかったため、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 500 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 41)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

ヒマラヤンウサギ (一群雌 22 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (原体 : 0、5、35 及び 250 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、35 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量減少、糞量減少及び体重増加

抑制がみられた。250 mg/kg 体重/日投与群の 4 例では、耳介の冷感、摂餌量、体重、飲水量、糞便及び尿量の減少を示した後、妊娠 20～25 日の間に流産した。これらの雌の剖検では、2 例に膨満した胃がみられ、このうち 1 例に小腸の淡明化（病理組織学的検査：絨毛先端の著明な空胞形成）が認められた。その他では、耳介の冷感、脱毛、尿量減少とそれに伴う尿の赤色化及び飲水量減少が認められた。

250 mg/kg 体重/日投与群では流産（4 例）及び総吸収胚（2 例）により、生存胎児を有する母動物数の割合の低下がみられた。

胎盤重量及び外観、着床後死胚数、生存胎児数、胎児の性比及び胎児体重に投与の影響は認められなかった。

胎児では、毒性所見は認められなかった。

本試験において、母動物では 35 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制等が認められ、胎児では毒性所見が認められなかったため、無毒性量は母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 250 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 42）

1.3. 遺伝毒性試験

スピロメシ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肺由来培養細胞（V79）を用いた染色体異常試験及び前進突然変異試験ならびにマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 31 に示されているとおり、すべて陰性であった。スピロメシフェンに遺伝毒性はないと考えられた。（参照 43～46）

表 31 遺伝毒性試験概要（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	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株)	16～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来培養細胞（V79）	1～10 µg/mL (-S9) 10～40 µg/mL (+S9)	陰性
	前進突然変異試験	チャイニーズハムスター 肺由来培養細胞（V79）	1～25 µg/mL (-S9) 10～95 µg/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス（骨髄細胞） （一群雄 5 匹）	100、200、400 mg/kg 体重/日 （腹腔内投与、1 日 1 回、2 日間）	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 M1 及び原体混在物 MA の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 32 に示されており、すべて陰性であった。（参照 47、48）

表 32 遺伝毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	試験	対象	処理濃度	結果
代謝物 M1	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株)	16～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
原体混在物 MA	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株)	16～5,000 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

III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「スピロメシフェン」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識されたスピロメシフェンを用いた動物体内運命試験の結果、ラットに経口投与されたスピロメシフェンの大部分が投与後 24 時間に速やかに排泄され、雌雄ともに主要排泄経路は糞中であつた。最も高濃度の残留放射能は肝臓で検出された。糞中からは、親化合物と M1 のみが検出され、ほとんどすべてが親化合物であつた。スピロメシフェンはラット体内において、加水分解を受け、M1 に代謝された後、フェニル基のメチル基及びシクロペンチル環の水酸化、さらに酸化によりカルボン酸等に代謝され、尿及び胆汁中に排泄された。グルクロン酸あるいは硫酸抱合体は認められなかつた。

¹⁴C で標識されたスピロメシフェンを用い、トマト、りんご、レタス及びわたにおける植物体内運命試験が実施された。抽出液中に認められた主要成分は親化合物であり、主要代謝物は M1、M2 及び M9 であつた。スピロメシフェンの植物における代謝経路は、エステルの開裂による M1 の生成、続いて M1 のベンゼン環のパラ位メチル基の水酸化による M2 の生成、さらに抱合化による M9 の生成と考えられた。スピロメシフェンの移行性はごくわずかであつた。

果実、野菜、茶等を用いて、スピロメシフェン、代謝物 M1、M2 及び M9 (M2 のグルコース抱合体) を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。スピロメシフェンの可食部における最高値は、600 g ai/ha で 1 回散布し、最終散布 7 日後に収穫された茶(荒茶)の 14.8 mg/kg であつた。また、代謝物 M1 及び M2+M9 (合量) の最高値は、いずれも 600 g ai/ha で 1 回散布した茶(荒茶)であり、M1 については、最終散布 7 日後の 8.05 mg/kg、M2+M9 については、最終散布 14 日後の 12.0 mg/kg であつた。

各種毒性試験結果から、スピロメシフェン投与による影響は主に肝臓、甲状腺、副腎及び消化管に認められた。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つた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をスピロメシフェン及び代謝物 M1 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
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	雄：31.7 雌：7.7	雄：204 雌：36.6	雄：体重増加抑制等 雌：空腸粘膜上皮細胞質空胞化等
	90日間 亜急性神経 毒性試験	雄：31.8 雌：38.3	雄：123 雌：149	雌雄：体重増加抑制等
	1年間慢性 毒性試験	雄：6.5 雌：19.3	雄：15.9 雌：51.7	雌雄：甲状腺ろ胞細胞肥大等
	2年間 発がん性 試験	雄：14.8 雌：19.5	雄：40.0 雌：53.6	雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)
	2世代 繁殖試験	親動物及び児動物 P雄：2.2 P雌：3.8 F ₁ 雄：3.3 F ₁ 雌：4.6	親動物及び児動物 P雄：8.8 P雌：14.2 F ₁ 雄：13.2 F ₁ 雌：18.0	親動物及び児動物：体重増加抑制等 (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：10 胎児：500	母動物：70 胎児：—	母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	18カ月間 発がん性 試験	雄：3.3 雌：3.8	雄：21.7 雌：29.9	雌雄：副腎束状帯細胞質好酸性化等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	母動物：5 胎児：250	母動物：35 胎児：—	母動物：体重増加抑制等 (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験①	雄：9.19 雌：9.29	雄：70.9 雌：71.4	雌雄：小葉中心性肝細胞変化等
	90日間 亜急性 毒性試験②	雄：— 雌：—	雄：98.4 雌：103	雌雄：ALP増加等
	1年間慢性 毒性試験	雄：11.5 雌：10.8	雄：109 雌：117	雌雄：肝細胞質均質化/密度増加等

1)：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

—：無毒性量または最小毒性量が設定できなかった。

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ラットを用いた2世代繁殖試験の2.2 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0.022 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.022 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	2世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	2.2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称>

略称	名称、化学名
M1 ¹⁾	(代謝物/原体混在物)
M2	4-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシメチル-2,6-ジメチル-フェニル)-1-オキサスピロ[4,4]ノナ-3-エン-2-オン
M3	4-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-1-オキサスピロ[4,4]ノナ-3-エン-3-イル)-3,5-ジメチル-安息香酸
M4	4,7-ジヒドロキシ-3-メチル-1-オキサスピロ[4,4]ノナ-3-エン-2-オン
M5	4-ヒドロキシ-3-メチル-1-オキサスピロ[4,4]ノナ-3-エン-2,7-ジオン 又は 4-ヒドロキシ-3-メチル-1-オキサスピロ[4,4]ノナ-3-エン-2,6-ジオン
M6	4,7-ジヒドロキシ-3,4-(ヒドロキシメチル-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキサスピロ[4,4]ノナ-3-エン-2-オン
M7	4-(4,7-ジヒドロキシ-2-オキソ-1-オキサスピロ[4,4]ノナ-3-エン-3-イル)-3,5-ジメチル-安息香酸
M8	代謝物 A のジヒドロキシエノール
M9	代謝物 A のグルコース抱合体 (4-ヒドロキシメチルグルコシド)
M10	1-[2-オキソ-2-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-アセトキシ]-シクロペンタンカルボン酸
M11	オキソ-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-酢酸
M12	4-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシメチル-4,6-ジメチルフェニル)-1-オキサスピロ[4,4]ノナ-3-エン
M13	スピロ[ビスサイクル[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエン-7,3'(2'H)-フラン]-2'-オン,4',5'-ジヒドロ-3,5-ジメチル-4'-3,3'-ジメチル-ブチル-カルボニル-オキシ)-5'-スピロ-シクロペンチル
M14	3H-インデノ[1,2-c]フラン-3-オン,1,3a,8,8a-テトラヒドロ-1-スピロシクロペンチル-4,6-ジメチル-8-ヒドロキシ
MA ²⁾	(原体混在物)

1) : 原体混在物としても存在する。

2) : 原体混在物である。

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
ALD	アルドリンエポキシダーゼ
ALP	アルカリフォスファターゼ
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 [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
CD2 ^{total}	T 細胞表面マーカ
CD4 ^{total}	ヘルパーT 細胞表面マーカ
CD5 ^{total}	T 細胞表面マーカ
C _{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
ECOD	チトクロム P450 依存性モノオキシゲナーゼ (7-エトキシクマリンデエチラーゼ)
EH	エポキシヒドラーゼ
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP)]
GST	グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
IgA	免疫グロブリン A
IgG	免疫グロブリン G
Lym	リンパ球数
NDEM	アミノピリン Nデメチラーゼ
Neu	好中球数
O-DEM	(p-ニトロアニソール) Oデメチラーゼ
P450	チトクロム P450
TAR	総投与 (処理) 放射能
TBC	チロキシン-結合能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	トロンボプラスチン時間
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン

T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシシン
UDPGT	ビリルビン抱合酵素 (ウリジンニリン酸グルクロニルトランスフェラーゼ)
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験圃 場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)														
					公的分析機関							社内分析機関							
					スピロメシフェン		M1		M2+M9		合計 ¹⁾	スピロメシフェン		M1		M2+M9		合計 ¹⁾	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		
トマト [施設] (果実) 2003年	1	143 SC	2	1	0.05	0.04	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.05*	0.08	0.08	0.01	0.01	0.02	0.02	0.09	
				3	0.05	0.05	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.06*	0.08	0.08	<0.01	<0.01	0.03	0.03	0.09*	
				7	0.07	0.06	0.01	0.01	0.04	0.04	0.07	0.06	0.05	0.01	0.01	0.03	0.03	0.06	
	1	123 SC	2	1	0.13	0.12	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.13*	0.22	0.20	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.21*	
				3	0.11	0.10	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.11*	0.19	0.18	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	0.19*	
				7	0.14	0.14	0.01	0.01	0.01	0.01	0.15	0.16	0.15	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	0.16*	
	1	358 SC	2	1	0.13	0.12	0.01	0.01	0.02	0.02	0.13	0.11	0.11	0.01	0.01	0.02	0.02	0.12	
				3	0.13	0.12	0.01	0.01	0.03	0.03	0.13	0.07	0.07	<0.01	<0.01	0.04	0.04	0.08*	
				7	0.12	0.12	0.01	0.01	0.04	0.04	0.13	0.10	0.10	0.01	0.01	0.05	0.05	0.11	
	1	308 SC	2	1	0.30	0.30	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.31	0.25	0.24	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.25	
				3	0.36	0.35	0.01	0.01	0.01	0.01	0.36	0.27	0.26	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.27*	
				7	0.29	0.29	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.30*	0.24	0.23	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.24*	
ミニトマト [施設] (果実) 2005年	1	375~450 SC	2	1	1.06	1.06	0.03	0.03			1.09	0.65	0.64	0.03	0.03			0.67	
				3	1.00	0.97	0.03	0.03			1.00	0.76	0.74	0.03	0.03			0.77	
				7	0.92	0.90	0.03	0.03			0.93	0.61	0.60	0.03	0.03			0.63	
				14	1.02	1.01	<0.02	<0.02			1.03*	0.67	0.66	0.02	0.02			0.68	
	1			2	1	0.82	0.79	0.03	0.03			0.82	0.77	0.75	0.02	0.02			0.77
					3	0.76	0.74	0.03	0.02			0.76	0.71	0.68	0.03	0.03			0.71
				7	0.74	0.74	0.03	0.03			0.77	0.67	0.64	0.02	0.02			0.66	
				14	0.51	0.51	0.03	0.03			0.54	0.51	0.50	0.02	0.02			0.52	
ピーマン [施設] (果実) 2006年	1	375 WP	2	1	1.38	1.36	0.02	0.02			1.38	1.14	1.12	0.03	0.03			1.15	
				3	0.94	0.92	0.02	0.02			0.94	0.81	0.79	<0.02	<0.02			0.81*	
				7	0.19	0.18	<0.02	<0.02			0.20*	0.18	0.18	<0.02	<0.02			0.20*	
	1			2	1	0.76	0.75	0.02	0.02			0.77	0.51	0.50	<0.02	<0.02			0.52*
					3	0.46	0.44	<0.02	<0.02			0.46*	0.54	0.52	0.02	0.02			0.54
					7	0.26	0.26	<0.02	<0.02			0.28*	0.32	0.32	<0.02	<0.02			0.34*

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)													
					公的分析機関						社内分析機関							
					スピロメシフェン		M1		M2+M9		合計 ¹⁾	スピロメシフェン		M1		M2+M9		合計 ¹⁾
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
なす [施設] (果実) 2005年	1	195~330 SC	4	1	0.60	0.56	0.10	0.10			0.66	0.46	0.46	0.08	0.08			0.54
				3	0.27	0.26	0.10	0.10			0.36	0.32	0.32	0.08	0.08			0.40
				7	0.11	0.10	0.08	0.08			0.18	0.09	0.09	0.07	0.07			0.16
	1		4	1	0.79	0.78	0.23	0.22			1.00	0.41	0.40	0.16	0.16			0.56
				3	0.31	0.31	0.19	0.19			0.50	0.26	0.25	0.19	0.18			0.43
				7	0.13	0.12	0.10	0.10			0.22	0.12	0.12	0.08	0.08			0.20
すいか [施設] (果実) 2006年	1	300~375 WP	2	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02			<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02			<0.03
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02			<0.03	0.05	0.04	<0.02	<0.02			0.06*
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02			<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02			<0.03
	1		2	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02			<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02			<0.03
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02			<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02			<0.03
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02			<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02			<0.03
りんご [露地] (果実) 2004年	1	900 SC	1	1	0.79	0.76	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.78*	0.88	0.84	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.86*
				3	0.61	0.61	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.63*	0.72	0.72	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.74*
				7	0.70	0.68	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.70*	0.53	0.52	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.54*
				14	0.33	0.32	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.34*	0.26	0.26	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.28*
				21	0.24	0.24	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.26*	0.25	0.24	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.26*
	1	750 SC	1	1	0.24	0.23	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.25*	0.36	0.35	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.37
				3	0.24	0.24	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.26*	0.27	0.26	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.28
				7	0.13	0.13	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.15*	0.11	0.10	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.12
				14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.03
				21	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.03
なし [露地] (果実) 2004年	1	750 SC	1	1	0.45	0.44	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.46*	0.55	0.54	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.56*
				3	0.33	0.30	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.32*	0.37	0.36	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.38*
				7	0.41	0.40	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.42*	0.40	0.40	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.42*
				14	0.14	0.14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.16*	0.22	0.22	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.24*
				21	0.13	0.12	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.14*	0.18	0.18	<0.02	<0.02	0.02	0.02	0.20*
	1		1	1	0.32	0.31	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.33*	0.29	0.28	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.30*
				3	0.20	0.20	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.22*	0.33	0.32	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.34*
				7	0.17	0.16	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.18*	0.24	0.23	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.25*
				14	0.18	0.18	<0.02	<0.02	0.04	0.04	0.20*	0.13	0.12	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.14*
				21	0.13	0.12	<0.02	<0.02	0.05	0.05	0.14*	0.11	0.10	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.12*

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)													
					公的分析機関						社内分析機関							
					スピロメシフェン		M1		M2+M9		合計 ¹⁾	スピロメシフェン		M1		M2+M9		合計 ¹⁾
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
もも [露地・無袋] (果肉) 2006年	1	600~900 SC	1	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	/	/	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	/	/	<0.03
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	/	/	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	/	/	<0.03
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	/	/	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	/	/	<0.03
	1		1	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	/	/	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	/	/	<0.03
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	/	/	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	/	/	<0.03
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	/	/	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	/	/	<0.03
もも [露地・無袋] (果皮) 2006年	1	600~900 SC	1	1	7.97	7.97	0.07	0.07	/	/	8.04	4.55	4.50	0.02	0.02	/	/	4.52
				3	4.35	4.30	0.03	0.03	/	/	4.33	2.83	2.81	<0.02	<0.02	/	/	2.83*
				7	5.34	5.32	0.05	0.04	/	/	5.36	2.09	2.08	0.02	0.02	/	/	2.10
	1		1	1	6.92	6.80	0.08	0.08	/	/	6.88	3.13	3.06	0.02	0.02	/	/	3.08
				3	7.70	7.36	0.11	0.11	/	/	7.48	4.48	4.39	0.04	0.04	/	/	4.43
				7	5.25	5.20	0.08	0.08	/	/	5.28	2.43	2.38	0.03	0.03	/	/	2.41
ネクタリン [露地・無袋] (果実) 2006年	1	600~750 SC	1	1	0.48	0.48	<0.02	<0.02	/	/	0.50*	/	/	/	/	/	/	/
				3	0.47	0.46	<0.02	<0.02	/	/	0.48*	/	/	/	/	/	/	/
				7	0.47	0.46	0.02	0.02	/	/	0.48	/	/	/	/	/	/	/
	1		1	1	0.43	0.42	<0.02	<0.02	/	/	0.44*	/	/	/	/	/	/	/
				3	0.22	0.21	<0.02	<0.02	/	/	0.23*	/	/	/	/	/	/	/
				7	0.33	0.33	<0.02	<0.02	/	/	0.35*	/	/	/	/	/	/	/
すもも [露地・無袋] (果実) 2006年	1	450~1,050 SC	1	1	0.13	0.13	<0.02	<0.02	/	/	0.15*	/	/	/	/	/	/	/
				3	0.22	0.22	<0.02	<0.02	/	/	0.24*	/	/	/	/	/	/	/
				7	0.07	0.07	<0.02	<0.02	/	/	0.09*	/	/	/	/	/	/	/
	1		1	1	0.07	0.07	<0.02	<0.02	/	/	0.09*	/	/	/	/	/	/	/
				3	0.06	0.06	<0.02	<0.02	/	/	0.08*	/	/	/	/	/	/	/
				7	0.07	0.06	<0.02	<0.02	/	/	0.08*	/	/	/	/	/	/	/
うめ [露地] (果実) 2006年	1	450~600 SC	1	1	2.13	2.12	<0.02	<0.02	/	/	2.14*	1.28	1.28	<0.02	<0.02	/	/	1.30*
				3	1.32	1.31	<0.02	<0.02	/	/	1.33*	1.52	1.49	<0.02	<0.02	/	/	1.51*
				7	0.52	0.52	<0.02	<0.02	/	/	0.54*	0.71	0.69	<0.02	<0.02	/	/	0.71*
	1		1	1	0.86	0.84	<0.02	<0.02	/	/	0.86*	0.69	0.68	<0.02	<0.02	/	/	0.70*
				3	0.49	0.48	<0.02	<0.02	/	/	0.50*	0.44	0.42	<0.02	<0.02	/	/	0.44*
				7	0.23	0.22	<0.02	<0.02	/	/	0.24*	0.18	0.17	<0.02	<0.02	/	/	0.19*

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験圃 場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)													
					公的分析機関							社内分析機関						
					スピロメシフェン		M1		M2+M9		合計 ¹⁾	スピロメシフェン		M1		M2+M9		合計 ¹⁾
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
おうとう [施設] (果実) 2004年	1	750 SC	1	1	2.72	2.61	0.02	0.02	<0.02	<0.02	2.63	1.88	1.87	0.03	0.03	<0.02	<0.02	1.90
				3	1.95	1.90	0.04	0.04	<0.02	<0.02	1.94	2.58	2.56	0.07	0.07	<0.02	<0.02	2.63
				7	2.53	2.44	0.04	0.03	0.03	0.03	2.47	1.93	1.90	0.19	0.19	0.03	0.03	2.09
				14	1.28	1.27	0.39	0.39	0.09	0.09	1.66	1.54	1.50	0.44	0.43	0.09	0.09	1.93
	1		1	1	2.67	2.64	0.02	0.02	<0.02	<0.02	2.66	2.00	1.90	0.02	0.02	<0.02	<0.02	1.92
				3	0.89	0.88	0.03	0.03	<0.02	<0.02	0.91	0.91	0.88	0.03	0.03	<0.02	<0.02	0.91
				7	0.67	0.65	0.08	0.08	<0.02	<0.02	0.73	0.69	0.67	0.10	0.09	<0.02	<0.02	0.76
				14	0.77	0.77	0.20	0.19	0.05	0.05	0.96	0.86	0.84	0.23	0.22	0.05	0.05	1.06
茶 [露地] (荒茶) 2004年	1	600 SC	1	7	14.8	14.7	6.26	6.23	5.94	5.91	21.0	13.7	13.6	8.05	7.88	5.76	5.73	21.5
				14	3.37	3.31	1.65	1.63	12.0	11.8	4.9	2.89	2.86	1.89	1.85	8.51	8.49	4.7
	1		1	7	2.86	2.84	3.55	3.52	4.20	4.13	6.4	2.89	2.73	3.75	3.67	3.89	3.82	6.4
				14	0.92	0.92	2.49	2.48	8.71	8.65	3.4	0.64	0.63	2.88	2.80	7.96	7.94	3.4
茶 [露地] (浸出液) 2004年	1		1	1	7	/	/	/	/	/	/	0.13	0.12	7.38	7.24	4.28	4.26	7.4
					14	/	/	/	/	/	/	<0.05	<0.05	1.73	1.72	8.08	8.06	1.8
	1			1	7	/	/	/	/	/	/	<0.05	<0.05	3.03	2.97	3.84	3.80	3.0
					14	/	/	/	/	/	/	<0.05	<0.05	2.19	2.12	7.73	7.70	2.2

1) スピロメシフェン及びM1の平均値の合計値。

注) ai: 有効成分量、PHI: 最終使用から収穫までの日数、SC: フロアブル、WP: 水和剤

- ・一部に定量限界未満を含むデータの合計を計算する場合は定量限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。
- ・すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙4：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (平均体重:53.3kg)		小児 (1~6歳) (平均体重:15.8kg)		妊婦 (平均体重:55.6kg)		高齢者 (65歳以上) (平均体重: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)
トマト	1.09	24.3	26.5	16.9	18.4	24.5	26.7	18.9	20.6
ピーマン	1.38	4.4	6.1	2	2.8	1.9	2.6	3.7	5.1
なす	1.00	4	4.0	0.9	0.9	3.3	3.3	5.7	5.7
すいか	0.06	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
りんご	0.86	35.3	30.4	36.2	31.1	30.0	25.8	35.6	30.6
なし	0.56	5.1	2.9	4.4	2.5	5.3	3.0	5.1	2.9
ネクタリン	0.50	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
すもも	0.24	0.2	0.1	0.1	0.0	1.4	0.3	0.2	0.1
うめ	2.14	1.1	2.4	0.3	0.6	1.4	3.0	1.6	3.4
おうとう	2.66	0.1	0.3	0.1	0.3	0.1	0.3	0.1	0.3
茶	21.5	3.0	64.5	1.4	30.1	3.5	75.3	4.3	92.5
合計			137.3		86.8		140.4		161.3

- 注) ・残留値は、申請されている使用時期・回数による各試験区のスピロメシフェン及び代謝物 M1 の含量の最大値を用いた (別紙3 参照)。
 ・「ff」：平成10~12年の国民栄養調査 (参照64~66) 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スピロメシフェン及び代謝物 M1 の推定摂取量 (μg/人/日)。
 ・トマトの残留値はミニトマトの値を用いた。
 ・ももは、可食部 (果肉) における全データが定量限界未満であったため、摂取量の計算はしていない。

<参照>

- 1 農薬抄録スピロメシフェン：バイエルクロップサイエンス株式会社、2005年、一部公表
(URL : <http://www.acis.famic.go.jp/syouroku/spiromesifen/index.htm>)
- 2 [ジヒドロフラノン-3-¹⁴C]スピロメシフェン：ラットにおける代謝 (GLP 対応) : ハンティンドンライフサイエンス社 (英)、2000年、未公表
- 3 [ジヒドロフラノン-3-¹⁴C]スピロメシフェン：雌雄ラットにおける定量的全身オートグラフィー (QWBA) (GLP 対応) : バイエルクロップサイエンス社 代謝/環境動態研 (独)、2003年、未公表
- 4 [ジヒドロフラノン-3-¹⁴C]スピロメシフェン：ラットの血漿、尿、腎臓及び肝臓における残留及び代謝物の消長 (GLP 対応) : バイエルクロップサイエンス社 代謝/環境動態研 (独)、2003年、未公表
- 5 [ジヒドロフラノン-3-¹⁴C]スピロメシフェンのトマトにおける代謝 (GLP 対応) : ハンティンドンライフサイエンス社 (英)、2001年、未公表
- 6 [ジヒドロフラノン-3-¹⁴C]スピロメシフェンのりんごにおける代謝 (GLP 対応) : バイエルクロップサイエンス社 代謝/環境動態研 (独)、2004年、未公表
- 7 [ジヒドロフラノン-3-¹⁴C]スピロメシフェンのレタスにおける代謝 (GLP 対応) : ハンティンドンライフサイエンス社 (英)、2001年、未公表
- 8 [ジヒドロフラノン-3-¹⁴C]スピロメシフェンの棉における代謝 (GLP 対応) : ハンティンドンライフサイエンス社 (英)、2001年、未公表
- 9 [ジヒドロフラノン-3-¹⁴C]スピロメシフェンの好気土壌中の分解・代謝 (GLP 対応) : バイエル社 代謝・残留研 (独)、2001年、未公表
- 10 [フェニル-UL-¹⁴C]スピロメシフェンの好気土壌中の分解・代謝 (GLP 対応) : バイエル社代謝・残留研 (独)、2001年、未公表
- 11 [シクロペンチル-1-¹⁴C]スピロメシフェンの好気土壌中の分解・代謝 (GLP 対応) : バイエルコーポレーション環境研究部 (米)、2001年、未公表
- 12 [ジヒドロフラノン-3-¹⁴C]スピロメシフェンの土壌表面光分解 (GLP 対応) : バイエルコーポレーション環境研究部 (米)、2001年、未公表
- 13 [ジヒドロフラノン-3-¹⁴C]スピロメシフェンの土壌吸着試験 (GLP 対応) : バイエルコーポレーション環境研究部 (米)、2004年、未公表
- 14 スピロメシフェン代謝物エノール体の土壌吸着試験 (GLP 対応) : バイエルクロップサイエンス社環境安全研究部、2004年、未公表
- 15 [ジヒドロフラノン-3-¹⁴C]スピロメシフェンの滅菌緩衝液中における加水分解 (GLP 対応) : バイエルコーポレーション環境研究部 (米)、2001年、未公表
- 16 [ジヒドロフラノン-3-¹⁴C]スピロメシフェンの水中光分解 (自然水) (GLP 対応) : バイエルクロップサイエンス社 代謝環境動態研 (独)、2004年、未公表
- 17 [フェニル-UL-¹⁴C]スピロメシフェン及び [シクロペンチル-1-¹⁴C] スピロメシフェンの水中光分解 (自然水) (GLP 対応) : バイエルクロップサイエンス社 代謝環境動態研 (独)、2004年、未公表

- 18 [ジヒドロフラノン-3-¹⁴C]スピロメシフェンの水中光分解(緩衝液)(GLP 対応):バイエルコーポレーション環境研究部(米)、2001年、未公表
- 19 土壌残留試験成績:バイエルクロップサイエンス株式会社、2003年、未公表
- 20 スピロメシフェン 作物残留試験成績:日本植物防疫協会研究所、2003-2004年、未公表
- 21 スピロメシフェン 作物残留試験成績:バイエルクロップサイエンス株式会社、2003-2004年、未公表
- 22 スピロメシフェンの薬理試験:(財)食品農医薬品安全性評価センター、2003年、未公表
- 23 スピロメシフェンのラットを用いた急性経口毒性試験(GLP 対応):バイエル社 毒性研究所(独)、1997年、未公表
- 24 スピロメシフェンのラットを用いた急性経皮毒性試験(GLP 対応):バイエル社 毒性研究所(独)、1999年、未公表
- 25 スピロメシフェンのラットを用いた急性吸入毒性試験(GLP 対応):バイエル社 毒性研究所(独)、1999年、未公表
- 26 動植物土壌代謝物:エノール体[M1]のラットを用いた急性経口毒性試験(GLP 対応):バイエル社 毒性研究所(独)、2003年、未公表
- 27 原体混在物:メシチル酢酸エステル体のラットを用いた急性経口毒性試験(GLP 対応):バイエル社 毒性研究所(独)、2003年、未公表
- 28 スピロメシフェンのラットを用いた急性経口神経毒性(GLP 対応):バイエルコーポレーション(米)、2001年、未公表
- 29 スピロメシフェンのウサギの皮膚に対する一次刺激性試験(GLP 対応):LPT社(独)、1997年、未公表
- 30 スピロメシフェンのウサギの眼に対する一次刺激性試験(GLP 対応):LPT社(独)、1997年、未公表
- 31 スピロメシフェンのモルモットを用いた皮膚感作性試験(Maximization法)(GLP 対応):バイエル社 毒性研究所(独)、1998年、未公表
- 32 スピロメシフェンのラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験(GLP 対応):バイエル社 毒性研究所(独)、2000年、未公表
- 33 スピロメシフェンのイヌにおける90日間反復経口投与毒性試験(GLP 対応):バイエル社毒性研究所(独)、2001年、未公表
- 34 スピロメシフェンのイヌにおける90日間反復経口投与毒性試験(GLP 対応):バイエル社毒性研究所(独)、2001年、未公表
- 35 スピロメシフェンのラットにおける反復経口投与神経毒性試験(13週間混餌投与)(GLP 対応):バイエルコーポレーション(米)、2002年、未公表
- 36 スピロメシフェンのイヌにおける1年間反復経口投与毒性試験(GLP 対応):バイエル社 毒性研究所(独)、2002年、未公表
- 37 スピロメシフェンのラットを用いた混餌投与による1年間反復経口投与毒性試験(GLP 対応):バイエル社 毒性研究所(独)、2001年、未公表
- 38 スピロメシフェンのラットを用いた混餌投与による発がん性試験(GLP 対応):バイエル社毒性

- 研究所（独）、2001年、未公表
- 39 スピロメシフェンのマウスを用いた発がん性試験（GLP 対応）：バイエル社 毒性研究所（独）、2001年、未公表
 - 40 スピロメシフェンのラットの繁殖性に及ぼす影響（GLP 対応）：バイエル社 毒性研究所（独）、2002年、未公表
 - 41 スピロメシフェンのラットを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：バイエル社 毒性研究所（独）、2001年、未公表
 - 42 スピロメシフェンのウサギを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：バイエル社 毒性研究所（独）、2001年、未公表
 - 43 スピロメシフェンの細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：バイエル社 毒性研究所（独）、1997年、未公表
 - 44 スピロメシフェンのチャイニーズハムスター由来 V79 培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験（GLP 対応）：バイエル社 毒性研究所（独）、1997年、未公表
 - 45 スピロメシフェンのマウスにおける小核試験（GLP 対応）：バイエル社 毒性研究所（独）、1999年、未公表
 - 46 スピロメシフェンの V79-HPRT（前進突然変異）法による *in vitro* 変異原性誘発試験（GLP 対応）：バイエル社 毒性研究所（独）、1999年、未公表
 - 47 動植物土壌代謝物：エノール体[M1]の細菌を用いた復帰突然変異性試験（GLP 対応）：バイエル社 毒性研究所（独）、2003年、未公表
 - 48 原体混在物：メシチル酢酸エステル体の細菌を用いた復帰突然変異性試験（GLP 対応）：バイエル社 毒性研究所（独）、2003年、未公表
 - 49 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-170825-spiromesifen.pdf>)
 - 50 第 109 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai109/index.html>)
 - 51 第 38 回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai38/index.html>)
 - 52 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
 - 53 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-spiromesifen-180718.pdf>)
 - 54 第 153 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai153/index.html>)
 - 55 スピロメシフェンの食品健康影響評価に係る追加資料の提出について：バイエルクロップサイエンス、2006年、未公表
 - 56 第 9 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai9/index.html)
 - 57 第 14 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

- (URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai14/index.html)
- 58 食品健康影響評価の結果の通知について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-spiromesifen.pdf>)
- 59 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 19 年 12 月 28 日付、厚生労働省告示第 433 号）
- 60 食品健康影響評価について
(http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-spiromesifen_201209.pdf)
- 61 農薬抄録スピロメシフェン：バイエルクロップサイエンス株式会社、2008 年 11 月 27 日改訂、一部公表予定
- 62 スピロメシフェン 作物残留試験成績：バイエルクロップサイエンス株式会社、2008 年、未公表
- 63 第 270 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai270/index.html>)
- 64 第 52 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai52/index.html)
- 65 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
- 66 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
- 67 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