

農薬抄録

一般名：シフルフェナミド

(殺菌剤)

(作成年月日)	平成	年	月	日
(改訂年月日)	平成	年	月	日
(改訂年月日)	平成	年	月	日
(改訂年月日)	平成	年	月	日
(改訂年月日)	平成	年	月	日
(改訂年月日)	平成	年	月	日
(改訂年月日)	平成	年	月	日
(改訂年月日)	平成	年	月	日
(改訂年月日)	平成	26	年	1月8日

(作成会社名) 日本曹達株式会社

(作成責任者・所属) 農業化学品事業部 農業化学品登録グループ

グループリーダー

	(会社名)	(担当部課)	(担当者名)	(TEL)
連絡先	日本曹達株式会社	農業化学品事業部 登録グループ		

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

目 次

I. 開発の経緯	開発	1
II. 物理化学的性状	物化性	1
III. 生物活性	活性	1
IV. 適用及び使用上の注意	適用	1
V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係	残留	1
作物残留	残留	1
乳汁試験	残留	10
土壌残留	残留	11
後作物残留性	残留	18
水質汚濁性	残留	18
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	有用	1
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	使用時	1
VIII. 毒性		
毒性一覧表	毒性一覧	1
1. 原体		
急性毒性	毒A	1
眼及び皮膚に対する刺激性	毒A	5
皮膚感作性	毒A	9
急性神経毒性	毒A	11
急性遅発性神経毒性	毒A	12
90日間反復経口投与毒性	毒A	13
28日間反復経皮投与毒性	毒A	32
90日間反復吸入毒性	毒A	36
反復経口投与神経毒性	毒A	37

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2 8 日間反復経口投与遅発性神経毒性	毒A-39
1 年間反復経口投与毒性及び発がん性	毒A-40
繁殖毒性及び催奇形性	毒A-97
変異原性	毒A-122
生体機能に及ぼす影響	毒A-133
その他	毒A-137
2. 原体混在物及び代謝物の毒性	
急性毒性	毒B-1
変異原性	毒B-13
3. 製剤	
顆粒水和剤	
急性毒性	毒C-1
皮膚及び眼に対する刺激性	毒C-5
皮膚感作性	毒C-10
くん煙剤	
急性毒性	毒C-12
皮膚及び眼に対する刺激性	毒C-15
皮膚感作性	毒C-19
IX. 動植物及び土壌等における代謝分解	運命-1
〈別冊〉動物における代謝分解	運命-別1
[附] シフルフェナミドの開発年表	年表-1

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

I. 開発の経緯

本剤は日本曹達㈱が発明し開発した新規構造の殺菌剤であり、開発の経緯を以下に示す。

本剤の殺菌スペクトラムに含まれるうどんこ病は、増殖力が強く、放置すれば収量に大きな打撃を与えることから、麦類、野菜類および果樹類等の重要病害である。うどんこ病は耐性菌が出現しやすい病害であり、作用機構の異なる複数の有効な薬剤をローテーションで使用することが求められている。

また、灰星病は桃、おうとう等の重要病害であり、既にジカルボキシイミド系剤等の耐性菌が生産現場に発生していることから、新規の灰星病剤が求められている。このような背景の中で当社は生産現場の要望に応えるべく精力的に新規殺菌剤の探索研究を行ってきた。

当社の小田原研究所において新規作用機構を有する化合物を探索する中で、新規アミドキシム骨格の化合物が興味深い殺菌活性を示すことに注目し、種々の合成展開を行った。その中で、本骨格の化合物が特にうどんこ病と灰星病に優れた効果を示すことを見出し、これらの病害に対して低薬量化を進めると同時に安全性の検討を行い、本剤（シフルフェナミド）を選抜するに至った。

上記背景のもと、製剤研究及び社内圃場試験を実施したところ、本剤は低濃度で優れた予防効果を発揮し、実用上十分な治療性と残効性を示すことが明らかとなり、本剤は生産現場において望まれる新規殺菌剤であると考えられた。平成10年度より日本植物防疫協会を通して、供試名を NF-149 顆粒水和剤（10%）として果樹、園芸分野の殺菌剤としての開発試験を開始した。その結果、麦類、いちご、メロン、きゅうり、ピーマン、かき、りんご、もも、ばらのうどんこ病で優れた防除効果が認められ、もも、すもも、おうとうの灰星病でも優れた防除効果が認められた。さらに、日本葉たばこ技術開発協会を通じて開発試験を行った結果、たばこのうどんこ病に優れた防除効果を示した。

薬効薬害試験と並行して実施された長期毒性試験をはじめとする各種安全性試験、動植物代謝試験、残留試験などにより、十分な安全性が確認され、本剤の実用性が評価されるに至った。平成13年6月20日付けでパンチョ顆粒水和剤（シフルフェナミド（10%）水和剤）の新規登録申請を行い、平成14年8月21日の残留農薬安全性評価委員会において ADI（0.041 mg/kg/day）が設定され、平成14年12月24日に登録が認可された（第20986号）。その後、混合剤であるシフルフェナミド（3.4%）・トリフルミゾール（15%）水和剤：農薬の名称 パンチョ TF 顆粒水和剤の登録を平成15年11月26日に（第21117号）、シフルフェナミド（2%）・トリフルミゾール（10%）くん煙剤：農薬の名称 パンチョ TF ジェットの登録を平成17年3月9日に取得（第21477号）した。

海外においては、平成15年1月にEUの登録申請を行ない、平成22年にEUで有効成分登録（Annex Iに掲載）された。

その他、韓国、イスラエル等で農薬登録を取得済みである。

米国においては平成20年11月に申請を行い、現在評価中である。

JMPRにおける評価はなされていない。

II. 物理化学的性状

1. 有効成分の名称及び化学構造

1) 一般名

シフルフェナミド (ISO)

cyflufenamid (ISO)

2) 別名

商品名 : パンチョ®

試験名 : NF-149

3) 化学名

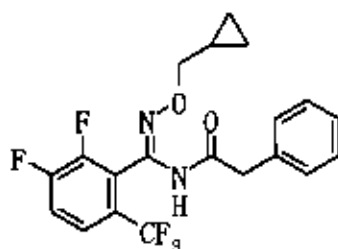
(2)-N[α-(シクロプロピルメトキシイミノ)-2,3-ジフルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-フェニルアセトアミド

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

(2)-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)フェニル]メチレン]ベンゼンアセトアミド

[N(2)]-N[[α-(cyclopropylmethoxy)amino][2,3,-difluoro-6-(trifluoromethyl)phenyl]methylene]=benzeneacetamide (CAS名)

4) 構造式



- | | |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------|
| 5) 分子式 | C ₂₀ H ₁₇ F ₅ N ₂ O ₂ |
| 6) 分子量 | 412.36 |
| 7) CAS 登録番号 | 180409-60-3 |

2. 有効成分の物理的・化学的性状

- | | |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 1) 外観・臭気 : | 弱い芳香族臭の白色固体
(JIS Z 8723「表面色の視感比較方法」、官能法
日本曹達株式会社高岡工場、生産技術研究所 2000年) |
| 2) 密度 : | 1.347 g/cm ³ (20°C OECDガイドラインNo.109/比重瓶法
日本曹達株式会社高岡工場、生産技術研究所 2001年 GLP) |
| 3) 融点 : | 61.5~62.5°C (OECDガイドラインNo.102/毛細管法) |

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

日本曹達㈱高岡工場、生産技術研究所 2000年 GLP)

- 4) 沸点: 256.8℃ (OECDガイドライン No.103/Siwoloboff 法
日本曹達㈱高岡工場、生産技術研究所 2001年 GLP)
- 5) 蒸気圧: 3.54×10^{-6} Pa (20℃) (OECDガイドライン No.104/ガス飽和法
㈱日曹分析センター 1999年)
- 6) 溶解度: 蒸留水 5.20×10^{-4} g/L (20℃, pH 6.5), 8.00×10^{-4} g/L (10℃, pH 6.5)
ジクロロメタン 902 g/L, フェソ 920 g/L, トルエン 752 g/L,
キシレン 658 g/L, フェニトリル 943 g/L,
メタノール 653 g/L, エタノール 500 g/L, 酢酸エチル 808 g/L,
n-ヘキサン 18.6 g/L, n-ヘプタン 15.7 g/L (20℃)
(OECDガイドライン No.105/ガラム溶出法及びフラスコ法
㈱日曹分析センター 1998年、1999年)
- 7) 解離定数 (pKa): 12.08 (20℃)
(OECDガイドライン No.112/スペクトル法 ㈱日曹分析センター 1998年)
- 8) 分配係数 (n-オクタノール/水): pH 4.05 : 47523 (log Pow = 4.68),
pH 6.75 : 50494 (log Pow = 4.70),
pH 9.95 : 35144 (log Pow = 4.55) (25℃)
(OECDガイドライン No.107/フラスコ振とう法
㈱日曹分析センター 1998年)
- 9) 生物濃縮性 (US EPAガイドライン OPPTS850.1730 Huntingdon Life Sciences Ltd. 2001年 GLP
供試魚: ニジマス)
試験濃度・1.0 μg/L: 生物濃縮係数=436(28日)
・10.0 μg/L: 生物濃縮係数=449(28日)
- 10) 土壌吸着係数 (9農産第5089号/㈱日曹分析センター 1999年 GLP)
 K_F : 22.2 ~ 36.0 K_{FOC} : 1003 ~ 2100
- 11) 加水分解性 (OECDガイドライン No.111 (株)日曹分析センター 1999年 GLP)
水中加水分解性: pH 4 (0.007 mg/L), pH 7 (0.25 mg/L), pH 9 (0.06 mg/L) の各緩衝液中での安定性
pH4 及び pH7 では安定であった。

	以下の温度 (℃) における推定半減期 (日)	
	25℃	35℃
pH 9	288	62

- 12) 光安定性 (9農産第5089号 ㈱日曹分析センター 1999年 GLP)
蒸留水(滅菌精製水)および河川水にシフルフェナミドが約 0.13 mg/Lになるように溶解し、人工光源 (セラング、600 W/m²(290~800 nm)) による連続照射を 25℃で行った。
半減期: 滅菌蒸留水中 594日 河川水中 288日

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

13) 安定性

① 熱安定性 (OECD ガイドライン No. 113/示差熱天秤法、日本曹達株式会社高岡工場、生産技術研究所 2000年 GLP)

純品をアミン製試料容器に均一に詰め、示差熱天秤により、TG-DTA 測定により重量変化と示差熱変化を測定した。その結果、室温から 300℃までの範囲で分解や化学変化による発熱は確認されず安定であったが、約 140℃付近から試料は揮散した。

② その他：無

14) 各種スペクトル

① 紫外線吸収スペクトル (OECD ガイドライン No. 101、

日本曹達株式会社高岡工場、生産技術研究所、2000年 GLP)

・ アルカリ溶液 (1N水酸化ナトリウム：メノル=1：9)

λ_{\max} 240 nm ($\epsilon=1.18 \times 10^4$) , λ_{\max} 220 nm ($\epsilon=1.30 \times 10^4$)

・ 酸性溶液 (1N塩酸：メノル=1：9)

λ_{\max} 238 nm ($\epsilon=1.32 \times 10^4$) , λ_{\max} 207 nm ($\epsilon=2.11 \times 10^4$)

・ 中性溶液 (蒸留水：メノル=1：9)

λ_{\max} 238 nm ($\epsilon=1.29 \times 10^4$) , λ_{\max} 207 nm ($\epsilon=2.08 \times 10^4$)

② 赤外線吸収スペクトル (KBr)

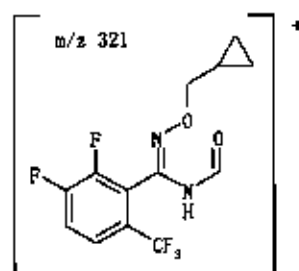
3246 cm^{-1} , 3022 cm^{-1} , 2929 cm^{-1} , 2880 cm^{-1} , 1677 cm^{-1} , 1622 cm^{-1} , 1505 cm^{-1} ,
1459 cm^{-1} , 1321 cm^{-1} , 1201 cm^{-1} , 1157 cm^{-1} , 1104 cm^{-1} , 1019 cm^{-1}

③ 質量スペクトル (直接導入, EI)

M/Z

412[M⁺]

321, 294, 223,

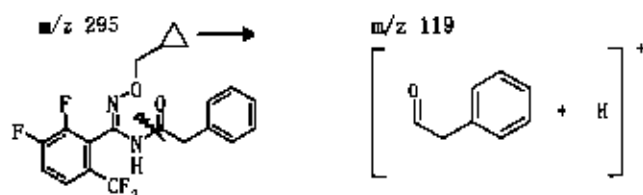


④ 質量スペクトル (直接導入, CI)

M/Z

413[MH⁺]

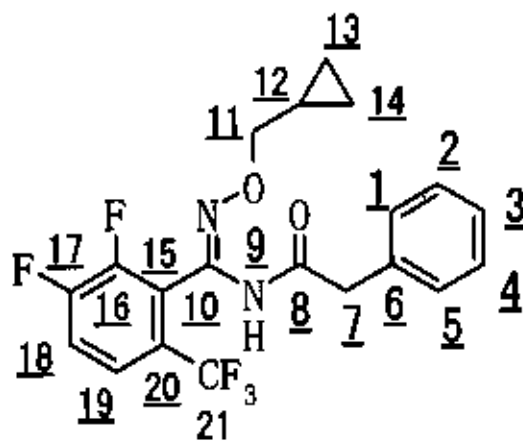
295, 208, 119



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

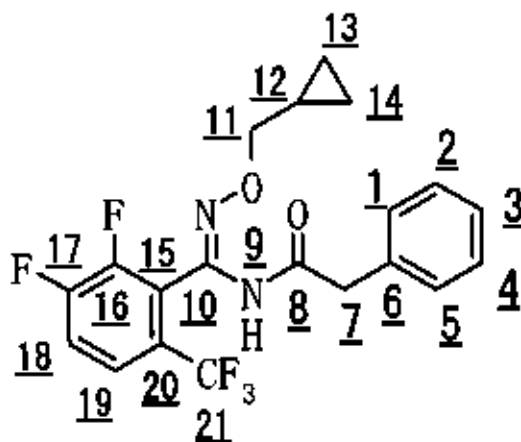
⑤核磁気共鳴スペクトル, Proton (δ , CDCl_3)

0.2 ppm (d, 2H, 13+14), 0.5 ppm (d, 2H, 13+14), 1.1 ppm (m, 1H, 12),
3.7 ppm (s, 2H, 7), 3.9 ppm (d, 2H, 11),
7.5 ppm (m, 7H, 1+2+3+4+5+18+19), 8.5 ppm (s, 1H, 9)



⑥核磁気共鳴スペクトル, Carbon (δ , CDCl_3)

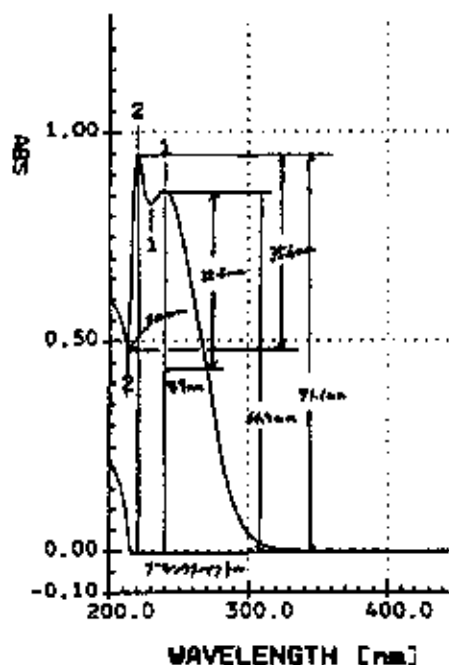
3.0 ppm (13+14), 9.9 ppm (12), 44.0 ppm (7), 79.6 ppm (11),
118.2 ppm (18), 122.5 ppm (19), 127.8 ppm (3),
129.5 ppm (1+2+4+5), 133.1 ppm (6), 137.5 ppm (10)
147.3 ppm + 150.2 ppm + 151.0 ppm + 154.0 ppm (16+17)
167.2 ppm (8)



紫外スペクトル

装置：島津製 UV-160A 型

溶媒：アルカリ溶液 (1N水酸化ナトリウム：メタノール=1:9), 濃度： $7.289 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$



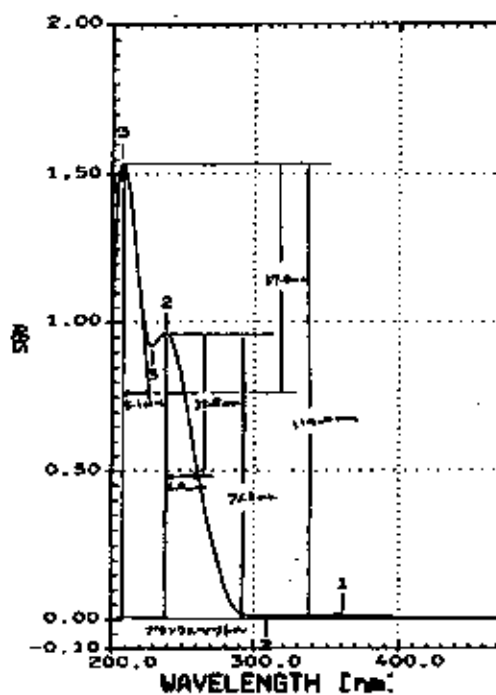
*** PEAK-PICK ***

No.	-- PEAK --		-- VALLEY --	
	λ	ABS	λ	ABS
1	240.0	0.860	230.0	0.830
2	220.0	0.947	213.0	0.495

紫外スペクトル

装置：島津製 UV-160A 型

溶媒：酸性溶液 (1N塩酸：メタノール=1:9), 濃度： $7.289 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$



*** PEAK-PICK ***

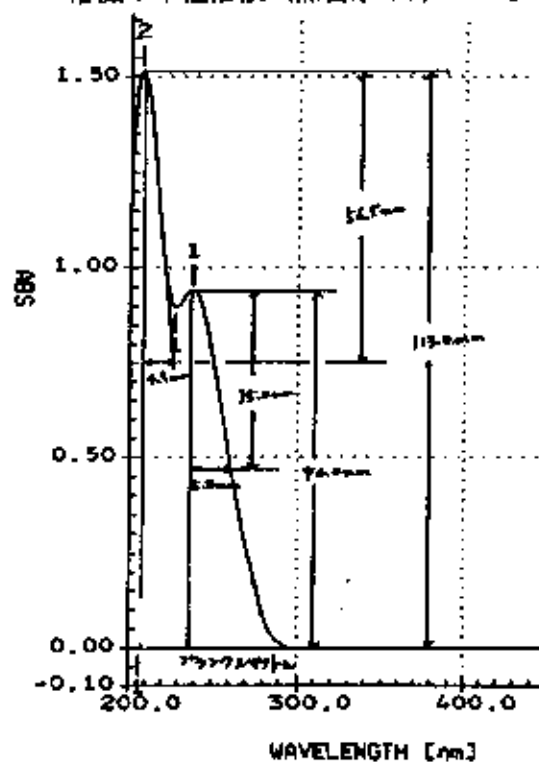
No.	-- PEAK --		-- VALLEY --	
	λ	ABS	λ	ABS
1	361.0	0.013	543.0	0.000
2	238.0	0.963	308.0	0.009
3	207.0	1.538	228.0	0.921

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

紫外スペクトル

装置：島津製 UV-160A 型

溶媒：中性溶液（蒸留水：メノール=1：9）， 濃度： 7.289×10^{-4} mol/L



*** PEAK-PICK ***

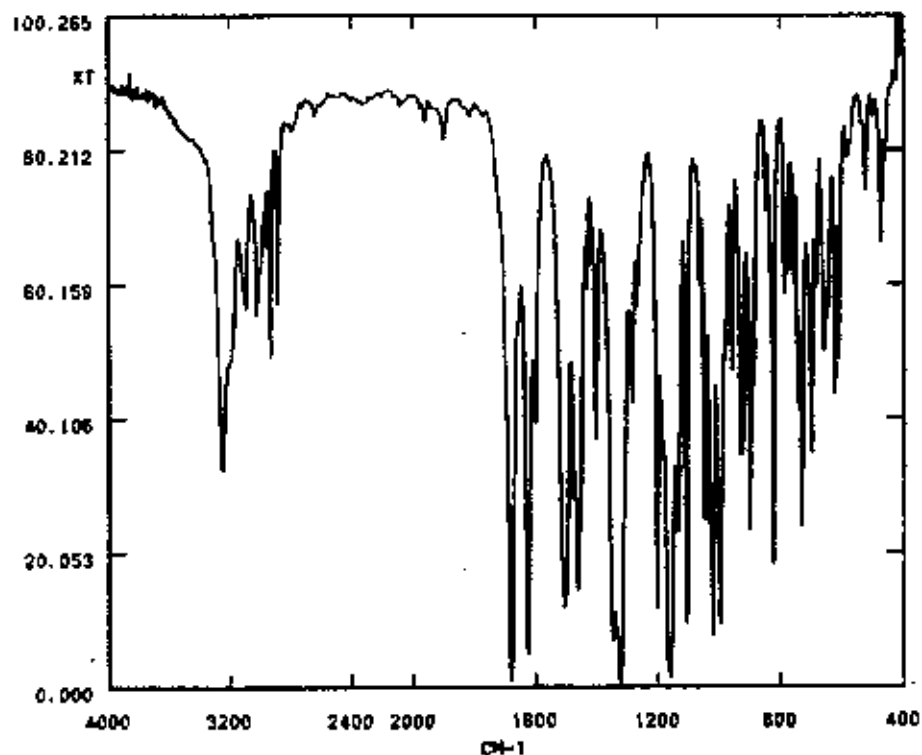
-- PEAK --		-- VALLEY --		
No.	λ	ABS	λ	ABS
1	238.0	0.940	228.0	0.896
2	207.0	1.516		

赤外吸収スペクトル (KBr ディスク法)

装置：パーキンエルマー製 1725 X

PEAK THRESHOLD = 10.02 XT
CM-1 XT

3246.00	32.370
3020.00	56.610
3022.00	55.860
2928.00	48.280
2880.00	67.225
1677.00	0.885
1622.00	4.675
1505.00	11.920
1459.00	14.645
1401.00	37.140
1321.00	6.540
1283.00	42.400
1201.00	11.775
1157.00	1.465
1104.00	9.480
1045.00	25.080
1019.00	7.835
990.00	9.485
957.00	47.235
926.00	34.670
900.00	23.645
823.00	18.400
780.00	58.720
767.00	60.100
744.00	42.505
731.00	24.115
688.00	36.120
604.00	50.175
521.00	43.785
506.00	48.885
524.00	74.250
476.00	66.495



帰属

3022.00 cm^{-1} : 環式アルカンのC-H伸縮振動

1677.00 cm^{-1} : C=O伸縮振動

1622.00 cm^{-1}

1505.00 cm^{-1} フェニル基の伸縮振動

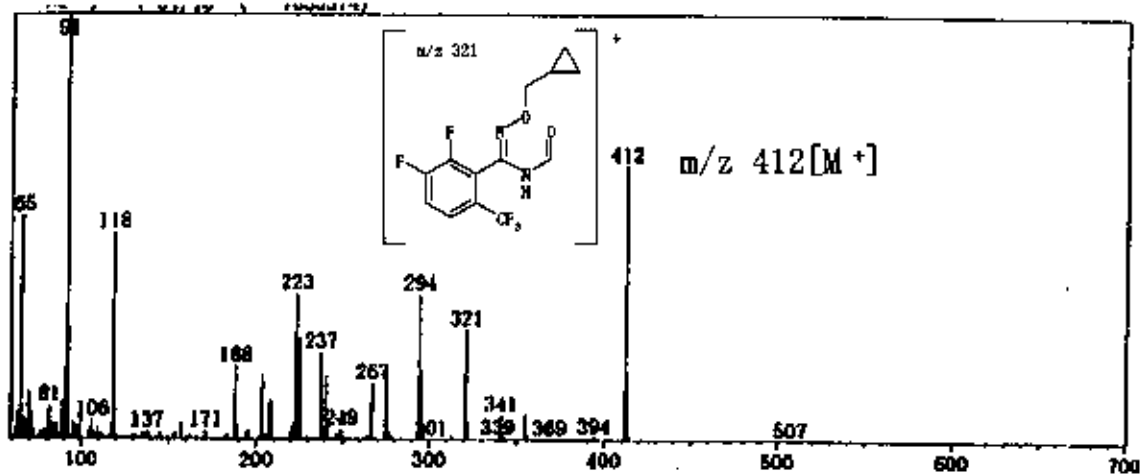
1459.00 cm^{-1}

1157.00 cm^{-1} : C-F伸縮振動

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

質量スペクトル 装置：島津製 GCMS-QP5050A

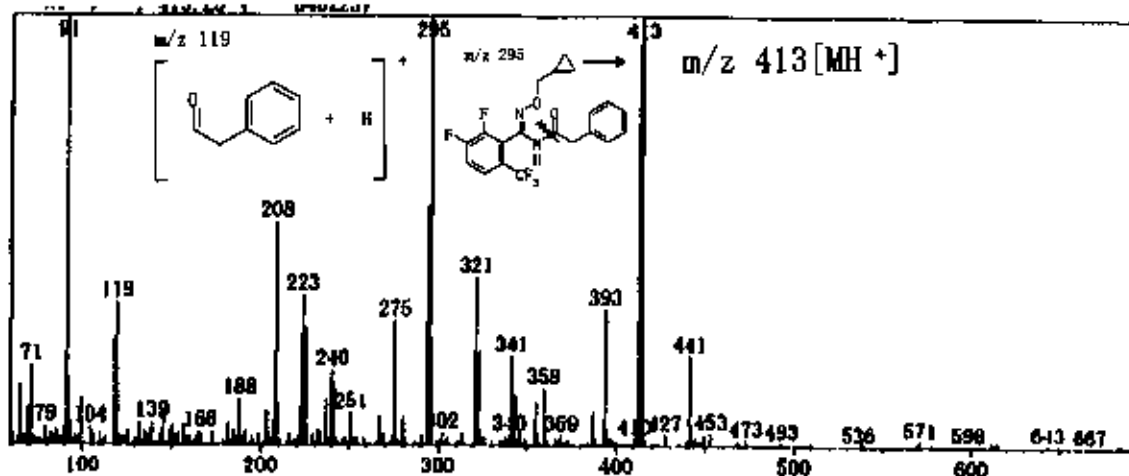
直接導入法：E I 70eV



質量スペクトル 装置：島津製 GCMS-QP5050A

直接導入法：C I 70eV

反応ガス：メタン

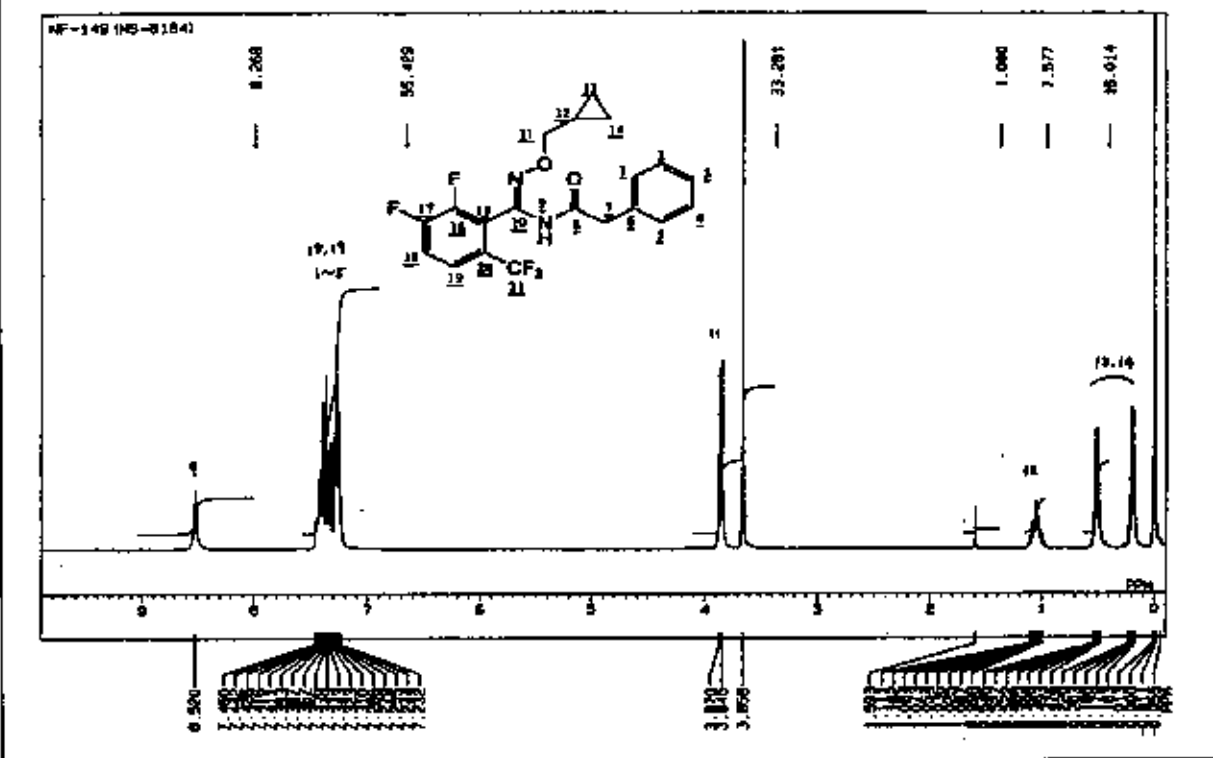


本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

核磁気共鳴スペクトル

装置：日本電子製 GSX270

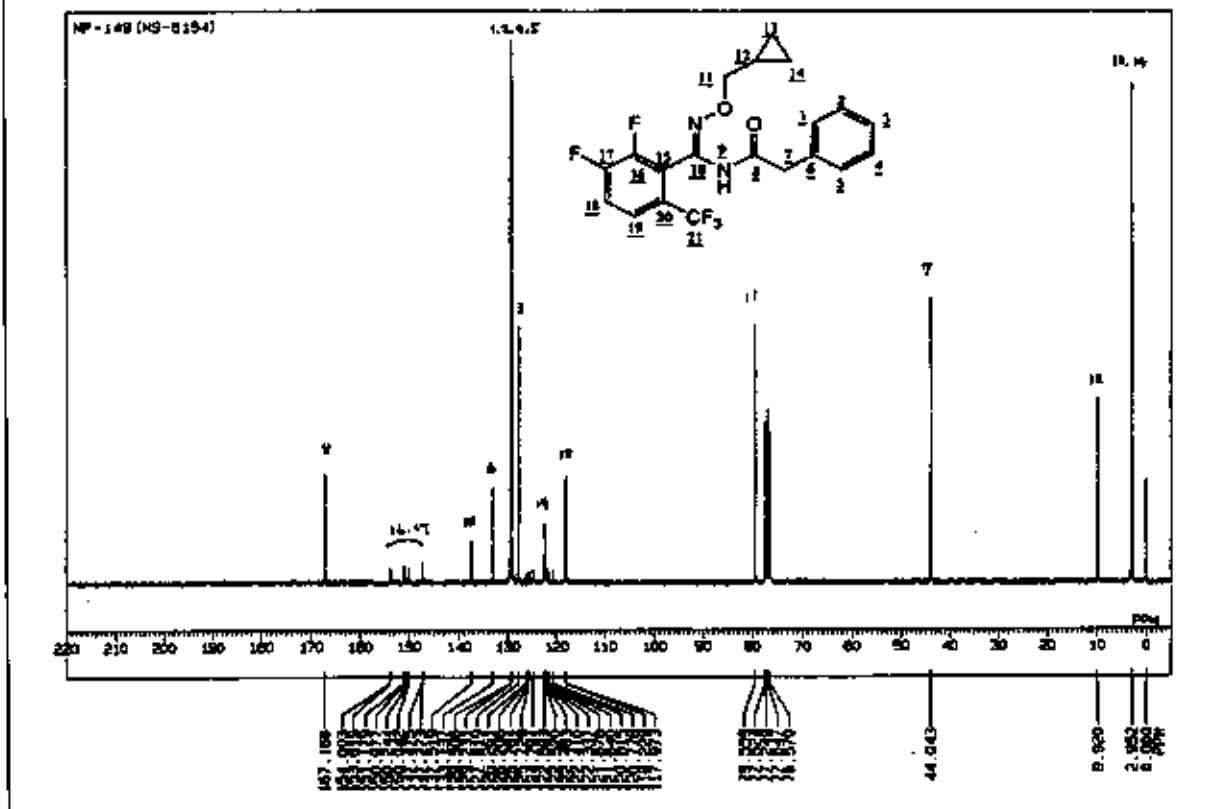
Proton-NMR(CDCl₃)



核磁気共鳴スペクトル

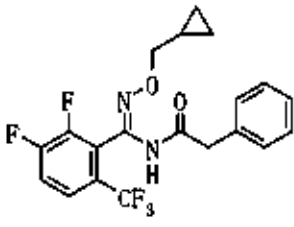
装置：日本電子製 GSX270

¹³C-NMR(CDCl₃)



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

3. 原体の成分組成

区分	名称		構造式	分子式	分子量	含有量(%)	
	一般名	化学名				規格値	通常値
有効成分	シフアセトミド	(2)-N-[α-(シクロプロピルメチルイミノ)-2,3-ジフロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾル]-2-フェニルアセトミド		C ₂₀ H ₁₇ F ₅ N ₂ O ²	412.36		
原体 混在物	①						
	②						
	③						
	④						
	⑤						

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

区分	名 称		構造式	分子式	分子量	含有量(%)	
	一般名	化学名				規格値	通常値
原 体 混 在 物	⑥						
	⑦						
	⑧						
	⑨						
	⑩						
	⑪						

4. 製剤の組成

1) パンチョ顆粒水和剤(シフルフェナミド 10%)

シフルフェナミド	10.0	%
界面活性剤、鉱物質微粉 等	90.0	%

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2) パンチョTF顆粒水和剤(シフルフェナミド 3.4%、トリフルミゾール 15.0%)

シフルフェナミド	3.4	%
トリフルミゾール	15.0	%
界面活性剤、鋳物質微粉 等	81.6	%

3) パンチョTFジェット(シフルフェナミド 2.0%、トリフルミゾール 10.0%)

シフルフェナミド	2.0	%
トリフルミゾール	10.0	%
塩素酸カリウム	12.5	%
鋳物質、発熱剤等	75.5	%

III. 生物活性

パンチョ顆粒水和剤(シルフエナミト[®] 10.0%) (未上市)

1. 活性の範囲

本剤は麦類、いちご、マン、きゅうり、ピーマン、かき、りんご、もも、ぼら、たばこ等のうどんこ病の他、もも、すもも、おうとうの灰星病に対して優れた防除効果を示す殺菌剤である。現在、トトうどんこ病で適用拡大試験を実施中である。

2. 作用機構

本剤の作用機構は現在当社研究所等において研究中であり不明な点も多いが、現在までに解明されている点は次の通りである。

- 1) 本剤の孢子発芽や菌糸伸長に及ぼす影響は既存剤と形態的に異なり、既存剤の耐性菌にも感受性菌と同様の活性を示すことから、新規の作用機構と考えられる。
- 2) 本剤はもも灰星病菌を用いた試験系で、細胞分裂、スチロール合成、脂質合成、キチン合成、細胞膜機能、呼吸等に影響を及ぼさないことから、作用点はこれら以外の部位にあると考えられる。

3. 作用特性と防除上の利点等

本剤は以下のような作用特性を持つため、圃場での効力発揮や安全性面で利点が多い。

1) 低薬量で優れた防除効果

本剤は25ppmという低薬量で野菜類、果樹類等のうどんこ病に優れた防除効果を示すことから、環境に与える負荷が少ないと考えられる。

2) 優れた治療性

本剤はうどんこ病に対し、発病後の処理でも優れた効果を示すことから、万一予防散布が出来なかった場合でも防除の失敗を避けられる。

3) 優れた残効性

本剤はうどんこ病に対して優れた残効性を示すことから、散布作業の省力化や投下薬量の低減に寄与すると考えられる。

4) 散布ムラの回避

本剤は植物葉内への浸透性を示し、薬剤付着部位周辺への揮散性があることから、本剤が付着しなかった葉裏などにも効果を示す。

5) 既存剤耐性菌に対しても有効

本剤はDMI剤、QoI剤、ジカボキシミト系剤などの耐性菌にも優れた防除効果を示すことから、うどんこ病と灰星病の特効薬として防除体系の中に位置づけられる。

6) 作物に対して安全

本剤は麦類、野菜類、果樹類および周辺作物に対して登録申請濃度および倍量で薬害が認められない。

パンチョTF顆粒水和剤およびパンチョTFジェット（販売中）

一般的にうどんこ病は薬剤耐性菌発生リスクの高い病害であることから、先述のシルフエナミド[®]とトリフルミゾール[®]の混合剤（パンチョTF顆粒水和剤及びパンチョTFジェット）を開発し、販売中である。

パンチョTF顆粒水和剤：シルフエナミド[®] 3.4% + トリフルミゾール[®] 15.0%

パンチョTFジェット：シルフエナミド[®] 2.0% + トリフルミゾール[®] 10.0%

1. 活性の範囲

シルフエナミド[®]とトリフルミゾール[®]の混合剤であるパンチョTF顆粒水和剤は、麦類、いちご、メロン、きゅうり、ピーマンに加えてかぼちゃ、にがうり、トマト、ミニトマト、まさき、さるすべりでもうどんこ病に防除効果を示すことで登録が認可され、また、パンチョTFジェットはいちご、きゅうり、メロンのうどんこ病に対し登録が認可されている。

2. 作用機序

先述のシルフエナミド[®]とDMI剤のトリフルミゾール[®]の混合剤である。

3. 作用特性と防除上の利点等

ここでは、散布剤パンチョTF顆粒水和剤について知見を述べる。本剤は以下のような作用特性を持つため、予防、治療及び持続性等の防除効果や安全性について以下の利点が考えられる。

1) 既存剤低感受性菌や耐性菌に対する活性

有効成分のひとつであるシルフエナミド[®]はQoI剤、DMI剤、ベンズイミダゾール系剤の低感受性菌や耐性菌に対し活性を示し、既存のうどんこ病防除剤と交差耐性を示さないことから、パンチョTF顆粒水和剤はローテーション散布の一剤として期待される。

2) 予防効果と持続期間

きゅうり苗における温室内試験、きゅうりのハウス栽培試験及びいちごの露地栽培試験で防除効果の持続期間が長く、優れたうどんこ病防除効果を示した。このため、うどんこ病防除の間隔を長くすることができ、これまでよりも少ない回数で防除が可能と考えられるが、さらなる耐性菌発生リスク低減のため、初発を確認後すぐの散布、ローテーション散布などが望まれる。

3) 治療効果

パンチョTF顆粒水和剤はきゅうり苗における、発病後の散布で病斑進展及び胞子の再形成を抑制したことから治療性が確認された。ただし、耐性菌リスクマネジメントの観点から、治療的に使用する場合でも多発生状態からの散布開始は避けるべきである。

4) 揮発性、浸達性、浸透移行性

有効成分の一つであるシルフエナミド[®]は浸達性（葉内への浸透性）を有するが、葉内での移行性（横への広がり）は認められない。尚、一方の有効成分であるトリフルミゾール[®]は浸達性、葉内移行性を有する。両剤は揮散性を有し、パンチョTF顆粒水和剤はきゅうり葉を用いた試験で直径4cm程度の発病阻止円を形成した。揮散性は散布ムラを解消するとともに、未散布上位葉での発病抑制に寄与していると考えられる。

5) 安全性

パンチョTF顆粒水和剤の人畜毒性は普通物相当である。ミツバチ、マルハナバチ、ヤマトカガロウ、ナミハナカミシ、ナメシジロに対して影響は認められなかった。

6) 具体的使用方法

多発生状態からの散布開始を避け、ローテーション散布を心がけること。

IV. 適用及び使用上の注意

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

【パンチョ顆粒水和剤(シフルフェナミド[®]10%)】

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	
きゅうり すいか メロン トマト ミニトマト ピーマン なす			150～ 300L/10a	収穫前日 まで				
りんご			200～ 700L/10a	収穫7日 前まで				
もも				うどんこ病 灰星病				収穫前日 まで
すもも おうとう			灰星病					
いちご			150～ 300L/10a	収穫7日 前まで				
かき			200～ 700L/10a					
たばこ			100～ 180L/10a					収穫10日 前まで
ばら			150～ 300L/10a					発病初期

【パンチョTF顆粒水和剤(シフルフェナミド[®]3.4% トリフルミゾール[®]15.0%)】

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	トリフルミゾール [®] 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	3回以内 (種子粉衣は 1回以内)
きゅうり			100～ 300L/10a	収穫前日 まで				5回以内
かぼちゃ								5回以内 (種子粉衣は 1回以内)
すいか メロン								5回以内
にがうり		3回以内						
ズッキーニ		4000倍	4回以内					

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

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	トリフルミゾールを含む農薬の総使用回数
うり類 (漬物用)	うどんこ病	2000倍	100～ 300L/10a	収穫前日 まで	2回以内	散布	2回以内	5回以内
トマト ミニトマト なす ピーマン				収穫7日 前まで				3回以内
りんご	200～ 700L/10a		収穫14日 前まで	2回以内				
おうとう	灰星病		2回以内					
いちご	うどんこ病		100～ 300L/10a	収穫前日 まで				5回以内
まさき				-				2回以内
さるすべり		-		-				
花き類・ 観葉植物						5回以内	5回以内	

【パンチョTFジェット(シフルフェナミド2.0% トリフルミゾール10.0%)】

作物名	適用場所	適用病害虫名	使用量	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	トリフルミゾールを含む農薬の総使用回数
きゅうり トマト いちご	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 400㎡(床面積200㎡ ×高さ2m)当り60g	収穫前日 まで	2回以内	くん煙	2回以内	5回以内

2. 使用上の注意事項

【パンチョ顆粒水和剤(シフルフェナミド[®]10%)】

- (1) 薬剤耐性菌の出現を防ぐため、本剤の過度の連用は避け、なるべく作用性の異なる薬剤との輪番で使用する。
- (2) 使用液量は対象作物の生育段階、栽培形態及び使用方法に合わせ調節すること。
- (3) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けること。

【パンチョTF顆粒水和剤(シフルフェナミド[®]3.4% トリフルミゾール[®]M15.0%)】

- (1) うり類の幼苗期には、濃緑化症状および生育抑制が生ずることがあるので、使用しないこと。
- (2) 薬剤耐性菌の出現を防ぐため、本剤の過度の連用は避け、なるべく作用性の異なる薬剤との輪番で使用する。
- (3) 蚕に対して影響があるので、周辺の桑葉にはかからないようにすること。
- (4) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けること。
- (5) 適用作物群に属する作物又はその新品種に本剤をはじめて使用する場合は、使用者の責任において事前に被害の有無を十分確認してから使用すること。なお、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

【パンチョTFジェット(シフルフェナミド[®]2.0% トリフルミゾール[®]M10.0%)】

- (1) 温室、ガラス室、ビニールハウス等防除しようとする室の戸や窓を閉め、室内の可燃物を除き、室の容積によって使用量を決め、必要に応じてくん煙箇所を数箇所に分けて配置し、煙が万べんなく行きわたるようにすること。
- (2) くん煙する場合は、紙付の吊具又は所定の電気式点火・くん煙装置を使用してくん煙すること。吊具および電気式点火・くん煙装置は吊り下げるか又は不燃性の台などの上のせて使用すること。なお、植物体、可燃物から離れた中央の安全な場所に設置すること。とくにビニール等の被覆材とは60cm以上離れた位置で使用すること。
- (3) 点火は以下のとおりに行なうこと。
 - ① 点火紙を用いる場合
同封の点火紙を吊具の所定の位置に正しく設置しその上に薬剤をのせてから点火紙に点火する。点火紙を薬剤の上のせて点火すると炎が出るので避けること。
発煙直後に万一炎が出た場合は吹き消すこと。
点火後発煙を確認したらくん煙室の外に出てそのまま放置すること。
 - ② 電気式点火・くん煙装置を使用する場合
装置は水などに濡れないように設置し、電源がオフになっていることを確認の上、薬剤を装置の所定の位置に正しく設置した後に通電すること。
点火後発煙したら電源のオフを確認し、くん煙室の外に出てそのまま放置すること。
発煙直後に万一炎が出た場合においても、再びくん煙室に入らずに、そのまま放置すること。
 - ③ 点火後はくん煙終了時までくん煙室に入らないこと。
- (4) 定植直後又は幼苗、軟弱徒長苗等には被害を生ずるおそれがあるので使用はさけること。
- (5) 高温時のくん煙は被害を生じる恐れがあるので、日中のくん煙は避け、夕方からくん煙し、翌朝開放すること。
- (6) 室外で強い風が吹いている時は、煙が片寄ってしまい、均一な効果がでにくいので、使用しないこと。
- (7) 薬剤耐性菌の出現を防ぐため、本剤の過度の連用は避け、なるべく作用性の異なる薬剤との輪番で使用する。
- (8) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けること。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

【パンチョ顆粒水和剤(シメフェナミド[®]10%)】

この登録に係る使用方法では該当がない。

【パンチョTF顆粒水和剤(シメフェナミド[®]3.4% トリアルピゾール[®]15.0%)】

この登録に係る使用方法では該当がない。

【パンチョTFジェット(シメフェナミド[®]2.0% トリアルピゾール[®]10.0%)】

この登録に係る使用方法では該当がない。

V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係

1. 作物残留

植物代謝試験の結果、主たる残留物は親化合物であったことから、親化合物を残留分析対象化合物とする分析法を確立した。

1) 分析法の原理と操作概要

メタノールで抽出し、ヘキサン転溶後、バックドカラムで精製し、ガスクロマトグラフ(ECD)により定量する。

2) 分析対象化合物

(Z)-N-[α-(シクロプロピルメチルイミノ)-2,3-ジフルオロ-6-(トリフルロメチル)ベンゼン]-2-フェニルアセトアミド
 $C_{20}H_{17}F_5N_2O_2$ M.W. 412.36(シフルフェナミド)

3) 残留試験結果

(一覧表目次)

作物名	頁
小麦、大麦、ミニトマト	残留-2
ピーマン、なす、きゅうり	残留-3
きゅうり、かぼちゃ、すいか	残留-4
メロン、しろりり	残留-5
とうがん、にがうり、りんご	残留-6
りんご、もも(果肉)	残留-7
もも(果皮、果実全体)、すもも	残留-8
おうとう、いちご	残留-9
かき	残留-10

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度 分析方法	剤型 (有効性分量) 希釈倍数または 使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果(換算後、ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					(財)日本食品分 析センター(No. 1)		(株)日曹分析セン ター(No. 1)	
					シフルフェナミド			
				最大値	平均値	最大値	平均値	
小麦 (露地) (玄麦) H11年度 GC(ECD)法	水和剤(10%) 4000倍 150L/10a 2回 散布	北海道植防	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	6	0.018	0.018	0.018	0.018
			2	13	0.021	0.020	0.017	0.016
			2	20	0.006	0.006	0.010	0.009
		長野植防 松代	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			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
					(財)日本食品分 析センター(No. 2)	(株)日曹分析セン ター(No. 2)		
大麦 (露地) (脱穀した種子) H11年度 GC(ECD)法	水和剤(10%) 4000倍 150L/10a 2回 散布	日植防研 茨城	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			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
		福井植防	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			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
					(財)日本食品分 析センター(No. 3)	(株)日曹分析セン ター(No. 3)		
ミニトマト (施設) (果実) H17年度 GC(ECD)法	水和剤(10%) 4000倍 2回散布 270, 300L/10a	日植防研 茨城	0	-	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			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
		日植防研 宮崎	0	-	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			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

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度 分析方法	剤型 (有効性分量) 希釈倍数または 使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果(換算後、ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					(財)日本食品分 析センター(No. 4)		(株)日曹分析セン ター(No. 4)	
					シフルフェナミド			
				最大値	平均値	最大値	平均値	
ピーマン (施設) (果実) H11年度 GC(ECD)法	水和剤(10%) 4000倍 2回散布 200, 250L/10a	岩手植防	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			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
		日植防研 宮崎	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			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
					(財)日本食品分 析センター(No. 5)	(株)日曹分析セン ター(No. 5)		
なす (施設) (果実) H11年度 GC(ECD)法	水和剤(10%) 4000倍 200L/10a 2回散布	日植防研 茨城	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			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
		日植防研 高知	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			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
					(財)日本食品分 析センター(No. 6)	(株)日曹分析セン ター(No. 6)		
きゅうり (施設) (果実) H11年度 GC(ECD)法	水和剤(10%) 4000倍 2回散布 200, 224L/10a	日植防研 茨城	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			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
		日植防研 宮崎	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			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

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度 分析方法	剤型 (有効性分量) 希釈倍数または 使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果(換算後、ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					(財)日本食品分 析センター(No. 7)		(株)日曹分析セ ンター(No. 7)	
					シフルフェナミド			
					最大値	平均値	最大値	平均値
きゅうり (施設) (果実) H14, 15年度 GC(ECD)法	くん煙剤(2%) 50g/400㎡ 2回くん煙	長野 中信農試	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			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
		日植防研 宮崎	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			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
					(財)日本食品分 析センター(No. 8-1)	(株)日曹分析セ ンター(No. 8-1)		
かぼちゃ (露地) (果実) H15年度 GC(ECD)法	水和剤(10%) 4000倍 250L/10a 2回散布	日植防研 茨城	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			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
					(財)日本食品分 析センター(No. 8-2)	(株)日曹分析セ ンター(No. 8-2)		
かぼちゃ (露地) (果実) H17年度 GC(ECD)法	水和剤(10%) 4000倍 220L/10a 2回散布	日植防研 宮崎	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			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
					(財)日本食品分 析センター(No. 9)	(株)日曹分析セ ンター(No. 9)		
すいか (施設) (果実) H11年度 GC(ECD)法	水和剤(10%) 4000倍 2回散布 200, 250L/10a	長野植防 南信	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			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
		日植防研 高知	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			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

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度 分析方法	剤型 (有効性分量) 希釈倍数または 使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果(換算後、ppm)				
					公的分析機関		社内分析機関		
					(財)日本食品分 析センター(No. 10)		(株)日曹分析セ ンター(No. 10)		
					シフルフェナミド				
					最大値	平均値	最大値	平均値	
メロン (施設) (果実) H11年度 GC(ECD)法	水和剤(10%) 4000倍 2回散布 200,395L/10a	日植防研 茨城	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
			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	
		日植防研 宮崎	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			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	
					(財)日本食品分 析センター(No. 11)	(株)日曹分析セ ンター(No. 11)			
メロン (施設) (果実) H15年度 GC(ECD)法	くん煙剤(2%) 50g/400ml 2回くん煙	日植防研 高知	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
			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	
		日植防研 宮崎	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			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	
					-	(株)日曹分析セ ンター(No. 12)			
しろうり (施設) (果実) H18年度 GC(ECD)法	水和剤(10%) 4000倍 150L/10a 2回散布	岐阜植防	0	-	/	/	<0.005	<0.005	
			2	1	/	/	0.005	0.005	
			2	7	/	/	<0.005	<0.005	
			2	14	/	/	<0.005	<0.005	
		日植防研 宮崎	0	-	/	/	<0.005	<0.005	
			2	1	/	/	0.027	0.026	
			2	7	/	/	0.024	0.022	
			2	14	/	/	0.007	0.006	

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本畜産株式会社にある。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度 分析方法	剤型 (有効性分量) 希釈倍数または 使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果(換算後、ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					—		(株)日曹分析センター(No. 13)	
					シフルフェナミド			
				最大値	平均値	最大値	平均値	
とうがん (沖縄:施設 神奈川:露地) (果実) H16年度 GC(ECD)法	水和剤(10%) 4000倍 2回散布 127, 300L/10a	神奈川 農総研 美浦	0	—	/	/	<0.005	<0.005
			2	1			0.058	0.058
			2	3			0.068	0.067
			2	7			0.057	0.054
		沖縄農試	0	—	/	/	<0.005	<0.005
			2	1			0.024	0.024
			2	3			0.022	0.022
			2	7			0.018	0.018
					(財)日本食品分 析センター(No. 14)	(株)日曹分析セ ンター(No. 14)		
にがうり (施設) (果実) H16年度 GC(ECD)法	水和剤(10%) 4000倍 2回散布 200~ 250, 202L/10a	日植防研 高知	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			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
		日植防研 宮崎	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			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
					(財)日本食品分 析センター(No. 15)	(株)日曹分析セ ンター(No. 15)		
りんご (露地、無袋) (果実) H10年度 GC(ECD)法	水和剤(10%) 2000倍 2回散布 400, 600L/10a	岩手植防	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			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
		石川植防	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			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

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度 分析方法	剤型 (有効性分量) 希釈倍数または 使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果(換算後、ppm)				
					公的分析機関		社内分析機関		
					(財)日本食品分 析センター(No. 16)		(株)日曹分析セン ター(No. 16)		
					シフルフェナミド				
					最大値	平均値	最大値	平均値	
りんご (露地) (果実) H11年度 GC(ECD)法	水和剤(10%) 2000倍 2回散布 450, 600L/10a	福島植防	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
			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	
		長野植防 須坂	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
			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	
							(財)日本食品分 析センター(No. 17)	(株)日曹分析セン ター(No. 17)	
		もも (露地、無袋) (果肉) H11年度 GC(ECD)法	水和剤(10%) 2000倍 2回散布 400L/10a	福島植防	0	-	<0.005	<0.005	<0.005
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	
2	28				<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
2	28				<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
岐阜植防	0			-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
	2			1	<0.005	<0.005	0.012	0.011	
	2			7	<0.005	<0.005	0.007	0.006	
	2			14	<0.005	<0.005	0.006	0.006	
	2			14	<0.005	<0.005	0.006	0.006	
	2			27	<0.005	<0.005	0.005	0.005	

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度 分析方法	剤型 (有効性分量) 希釈倍数または 使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果(換算後、ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					(財)日本食品分 析センター(No. 17)		(株)日曹分析セン ター(No. 17)	
					シフルフェナミド			
		最大値	平均値	最大値	平均値			
もも (露地、無袋) (果皮) H11年度 GC(ECD)法	水和剤(10%) 2000倍 2回散布 400L/10a	福島植防	0	-	<0.02	<0.02	<0.005	<0.005
			2	1	3.40	3.36	1.65	1.64
			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
		岐阜植防	0	-	<0.02	<0.02	<0.005	<0.005
			2	1	4.61	4.40	1.09	1.08
			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 (露地、無袋) (果実全体) H11年度 GC(ECD)法	水和剤(10%) 2000倍 2回散布 400L/10a	福島植防	0	-	/	<0.02	/	-
			2	1	/	0.37	/	0.295
			2	7	/	0.31	/	0.336
			2	14	/	0.25	/	0.215
			2	28	/	0.19	/	0.163
		岐阜植防	0	-	/	<0.02	/	-
			2	1	/	0.62	/	0.193
			2	7	/	0.33	/	0.333
			2	14	/	0.22	/	0.146
			2	27	/	0.07	/	0.066
					(財)日本食品分 析センター(No. 18)	(株)日曹分析セン ター(No. 18)		
すもも (露地、無袋) (果実) H11年度 GC(ECD)法	水和剤(10%) 2000倍 2回散布 400L/10a	福島植防	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			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
		長野植防 須坂	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			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

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度 分析方法	剤型 (有効性分量) 希釈倍数または 使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果(換算後、ppm)				
					公的分析機関		社内分析機関		
					(財)日本食品分 析センター(No. 19)		(株)日曹分析セ ンター(No. 19)		
					シフルフェナミド				
		最大値	平均値	最大値	平均値				
おうとう (施設) (果実) H11年度 GC(ECD)法	水和剤(10%) 2000倍 2回散布 400, 500L/10a	日植防研 秋田	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
			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	
		福島植防	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
			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	
				(財)日本食品分 析センター(No. 20)	(株)日曹分析セ ンター(No. 20)				
いちご (施設) (果実) H10, 11年度 GC(ECD)法	水和剤(10%) 4000倍 200L/10a 2回散布	日植防研 茨城	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
			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	
			岐阜植防	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		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	
							(財)日本食品分 析センター(No. 21)	(株)日曹分析セ ンター(No. 21)	
		いちご (施設) (果実) H14年度 GC(ECD)法	くん煙剤(2%) 50g/400ml 2回 くん煙	三重植防	0	-	<0.005	<0.005	<0.005
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	
日植防研 宮崎	0				-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	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	

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度 分析方法	剤型 (有効性分量) 希釈倍数または 使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果(換算後、ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					(財)日本食品分 析センター(No. 22)		(株)日曹分析セン ター(No. 22)	
					シフルフェナミド			
				最大値	平均値	最大値	平均値	
かき (露地) (果実) H11年度 GC(ECD)法	水和剤(10%) 2000倍 2回散布 400,450L/10a	福島植防	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			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
		和歌山 果園試 紀北	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			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

2. 乳汁試験

試験未実施

試験省略理由:家畜の飼料の用に供される農作物以外の農作物に使用される場合に該当するため。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

3. 土壌残留

1) 分析法の原理と操作概要

土壌代謝試験の結果、主たる代謝物としては の 4種類があると判断されたので、シフルフェナミドの畑地土壌での半減期を調べるためにシフルフェナミド及びこれら4種の代謝物を分析対象化合物とする分析法を検討し、確立した。

[親化合物および代謝物 ()]

アセトニトリル・塩化アンモニウムとの混合溶媒およびアセトニトリル・水酸化ナトリウムの混合溶媒で抽出する。水を加え、塩酸でpH 5.6に調整する。ヘキサン+酢酸エチル混合溶媒で抽出後、減圧濃縮する。この残渣をNH₂シリカゲルミニカラム及びグラファイトカーボンミニカラムにより精製後、高速液体クロマトグラフで定量する。

[代謝物 ()]

[代謝物 ()]

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2) 分析対象化合物名

・親化合物(シフルフェナミド) :

(Z)-N-[α -(シクロプロピルメチル)-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

$C_{20}H_{17}F_3N_2O_2$ M.W. 412.36

・代謝物 () :

・代謝物 () :

・代謝物 () :

・代謝物 () :

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本畜産株式会社にある。

3) 残留試験結果

(1) 圃場試験

個別分析法による分析結果

親化合物推定半減期 (90%減衰期) : 洪 積・埴土 約 33 日(約 53 日)
 火山灰・埴壤土 約 60 日(約 96 日)

代謝物込み推定半減期 (90%減衰期) : 洪 積・埴土 約 38 日(約 116)
 火山灰・埴壤土 約 73 日(約 110 日)

分析機関 : 日曹分析センター

試料調製 及び 採取場所 年 度	供試薬剤 の濃度・ 量・回数	経過 日数	親化合物分析値(mg/kg)			4代謝物 合計値* (親化合物 換算mg/kg)	合計値* (親化合物 換算mg/kg)
			最大値	回数	平均値		
石川植防 (洪積・埴土) 平成 11 年度	無処理	—	< 0.005	2	< 0.005	< 0.020	< 0.025
	水和剤 (10%) 2000 倍 500 L/10a 2 回散布	0	0.625	2	0.602	< 0.020	0.645
		1	0.628	2	0.602	< 0.020	0.648
		3	0.628	2	0.614	< 0.020	0.648
		7	0.547	2	0.514	0.039	0.586
		17	0.549	2	0.543	0.047	0.596
		33	0.326	2	0.308	0.092	0.418
		60	0.041	2	0.040	0.076	0.117
		90	0.033	2	0.032	0.047	0.080
長野植防 須坂 (火山灰 ・埴壤土) 平成 11 年度	無処理	—	< 0.005	2	< 0.005	< 0.020	< 0.025
	水和剤 (10%) 2000 倍 500 L/10a 2 回散布	0	0.390	2	0.380	< 0.020	0.410
		1	0.473	2	0.465	< 0.020	0.493
		3	0.474	2	0.456	< 0.020	0.494
		7	0.366	2	0.360	< 0.020	0.386
		14	0.325	2	0.316	< 0.020	0.345
		30	0.293	2	0.290	0.063	0.356
		59	0.248	2	0.239	0.080	0.328
		91	0.070	2	0.068	0.065	0.135
		119	< 0.005	2	< 0.005	0.023	0.028

*合計値 : 親化合物、4代謝物(親換算値)の分析値における各最大値を合計

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(2) 容器内試験

個別分析法による分析結果

親化合物推定半減期 (90%減衰期): 洪 積・埴土 約 8 日(約 16 日)
 火山灰・埴壤土 約 17 日(約 32 日)

代謝物込み推定半減期 (90%減衰期): 洪 積・埴土 約 19 日(約 153 日)
 火山灰・埴壤土 約 24 日(約 160 日)

分析機関: 日曹分析センター

試料調製 及び 採取場所 年 度	供試薬剤 の濃度・ 量・回数	経過 日数	親化合物分析値 (mg/kg)			4 代謝物 合計値* (親化合物 換算mg/kg)	合計値* (親化合物 換算mg/kg)
			最大値	回数	平均値		
福島農試 (洪積、 埴壤土) 平成 10 年度	無処理	—	< 0.005	2	< 0.005	< 0.020	< 0.025
	標準品 (98.6%) 0.25 mg/kg	0	0.249	2	0.246	< 0.020	0.269
		3	0.216	2	0.205	0.028	0.244
		7	0.167	2	0.159	0.075	0.242
		14	0.039	2	0.038	0.113	0.152
		30	0.012	2	0.011	0.081	0.093
		60	0.006	2	0.006	0.086	0.092
		91	< 0.005	2	< 0.005	0.069	0.074
		120	< 0.005	2	< 0.005	0.038	0.043
長野植防 須坂 (火山灰、 埴壤土) 平成 10 年度	無処理	—	< 0.005	2	< 0.005	< 0.020	< 0.025
	標準品 (98.6%) 0.25 mg/kg	0	0.238	2	0.236	< 0.020	0.258
		3	0.238	2	0.230	< 0.020	0.258
		7	0.235	2	0.230	0.023	0.258
		14	0.174	2	0.166	0.069	0.233
		30	0.029	2	0.028	0.068	0.097
		60	0.010	2	0.010	0.073	0.083
		91	< 0.005	2	< 0.005	0.061	0.066
		120	< 0.005	2	< 0.005	0.037	0.042

*合計値: 親化合物、4 代謝物 (親換算値) の分析値における各最大値を合計

尚、本試験は 25±1℃で実施した。

(1) 圃場試験
分析機関：日曹分析センター

試験調製 及び 採取場所 年度	供試薬剤 の濃度・ 量・回数	経過 日数	代謝物分析値 (親化合物換算 mg/kg)												合計値* (親化合 物換算 mg/kg)	
			第1群				第2群				第3群					
			最大値	回数	平均値	最大値	回数	平均値	最大値	回数	平均値	最大値	回数	平均値		
石川権防 (洪種 ・埴土) 平成11 年度	無処理	-	<0.005	2	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	<0.020	
	水和剤 (10%) 2000倍 500 L/10a 2回散布	0	<0.005	2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	<0.020
		1	<0.005	2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	<0.020
		3	<0.005	2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	<0.020
		7	0.006	2	0.006	0.010	0.009	0.018	2	0.018	0.018	0.018	0.018	2	<0.005	0.039
		17	0.013	2	0.012	0.007	0.006	0.021	2	0.021	0.021	0.021	0.021	2	0.006	0.047
		33	0.036	2	0.034	0.021	0.020	0.017	2	0.016	0.016	0.016	0.018	2	0.018	0.092
		60	0.043	2	0.042	0.014	0.014	0.014	2	0.014	0.014	0.014	<0.005	2	<0.005	0.076
		90	0.019	2	0.018	0.010	0.010	0.013	2	0.012	0.012	0.012	<0.005	2	<0.005	0.047
		—	無処理	—	<0.005	2	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005
長野権防 須坂 (火山灰 ・埴土) 平成11 年度	無処理	-	<0.005	2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	<0.020	
	水和剤 (10%) 2000倍 500 L/10a 2回散布	0	<0.005	2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	<0.020
		1	<0.005	2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	<0.020
		3	<0.005	2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	<0.020
		7	<0.005	2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	<0.020
		14	<0.005	2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	<0.020
		30	0.018	2	0.018	0.022	0.022	0.018	2	0.022	0.017	0.017	<0.005	2	<0.005	0.063
		59	0.036	2	0.035	0.019	0.018	0.018	2	0.018	0.018	0.018	0.007	2	0.007	0.080
		91	0.022	2	0.020	0.024	0.024	0.014	2	0.014	0.014	0.014	<0.005	2	<0.005	0.065
		119	<0.005	2	<0.005	<0.005	<0.005	0.008	2	0.008	0.008	0.008	<0.005	2	<0.005	0.023

*合計値：各代謝物の分析値(親換算値)の最大値をそれぞれ合計

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(2) 容器内試験

試料調製 及び 採取場所 年度	供試薬剤 の濃度・ 量・回数	経過 日数	代謝物分析値 (親化合物換算 mg/kg)												合計値* (親化合 合物換算 mg/kg)		
			第1群				第2群				第3群						
			最大値	回数	平均値	最大値	回数	平均値	最大値	回数	平均値	最大値	回数	平均値			
福島農試 (洪積、 ・植塚土) 平成10 年度	無処理 標準品 (98.6%) 0.25 mg/kg	— 0 3 7 14 30 60 91 120	<0.005	2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	<0.020	
			<0.005	2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	<0.020
			<0.005	2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	0.028
			0.012	2	0.011	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	<0.005	<0.005	0.052	2	0.052	0.075
			0.045	2	0.044	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	<0.005	<0.005	0.058	2	0.058	0.113
			0.046	2	0.042	0.022	0.020	<0.005	<0.005	2	<0.005	<0.005	<0.005	0.008	2	0.008	0.081
			0.009	2	0.008	0.061	0.060	0.012	0.012	2	0.012	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	0.086
			<0.005	2	<0.005	0.033	0.032	0.026	0.025	2	0.025	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	0.069
			<0.005	2	<0.005	0.020	0.020	0.008	0.008	2	0.008	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	0.038
			<0.005	2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	<0.020
			<0.005	2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	<0.020
			長野権防 須坂 (火山灰 ・植塚土) 平成10 年度	無処理 標準品 (98.6%) 0.25 mg/kg	— 0 3 7 14 30 60 91 120	<0.005	2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2
<0.005	2	<0.005				<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	<0.020
<0.005	2	<0.005				<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	<0.020
0.008	2	0.008				<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	<0.005	<0.005	0.005	2	0.005	0.059
0.044	2	0.043				<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	<0.005	<0.005	0.008	2	0.008	0.068
0.040	2	0.040				0.015	0.014	0.012	0.012	2	0.012	<0.005	<0.005	0.008	2	0.008	0.073
0.008	2	0.008				0.042	0.042	0.018	0.018	2	0.018	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	0.061
<0.005	2	<0.005				0.035	0.034	0.016	0.016	2	0.016	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	0.061
<0.005	2	<0.005				0.018	0.017	0.009	0.009	2	0.009	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	0.037
<0.005	2	<0.005				<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	<0.020
<0.005	2	<0.005				<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	2	<0.005	<0.020

*合計値：各代謝物の分析値(親換算値)の最大値をそれぞれ合計

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

4) 光分解生成物〔 〕の土壌残留

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

4. 後作物残留試験

試験未実施

試験省略理由：有効成分の好氣的条件下における土壌半減期が100日を超えないため、不要と判断される。

5. 水質汚濁性

試験未実施

試験省略理由：水田において使用されない場合に該当する。

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に対する影響

No.	供試薬剤	供試生物	1群当りの供試数	試験方法	試験水温(°C)	LC ₅₀ 又はEC ₅₀ (mg/L) ¹⁾ [有効成分換算値]					試験機関 (報告年)
						3 hr	24 hr	48 hr	72 hr	96 hr	
有用1 GLP	魚類急性 毒性試験 原体	コイ	7	半 止 水	20.6 ~ 23.1	—	>1.14	>1.14	>1.14	>1.14	HLS ³⁾ (2000)
有用2 GLP	シソコ類急性 遊泳阻害試験 原体	オ シソコ	20	止 水	19.9 ~ 20.4	>1.73	>1.73	>1.73	—	—	HLS ³⁾ (2000)
有用3 GLP	藻類生長 阻害試験 原体	<i>P. s</i> ²⁾	1×10 ⁴ 細胞/mL	振 盪 培 養	23.5 ~ 24.3	E ₁ C ₅₀ 0-72h: >1.28 NOECr 0-72h: 1.28					HLS ³⁾ (2000)
有用4 GLP	魚類急性 毒性試験 10% 顆粒水和剤	コイ	7	半 止 水	21.2 ~ 21.6	—	>833	>833	>833	>833	HLS ³⁾ (2000)
有用5 GLP	シソコ類急性 遊泳阻害試験 10% 顆粒水和剤	オ シソコ	20	止 水	19.7 ~ 20.3	>88.1	>88.1	17.9	—	—	HLS ³⁾ (2000)
有用6 GLP	藻類生長 阻害試験 10% 顆粒水和剤	<i>P. s</i> ²⁾	1×10 ⁴ 細胞/mL ²⁾	振 盪 培 養	22.7 ~ 24.0	E ₁ C ₅₀ 0-72h: 578 NOECr 0-72h: 15.8					HLS ³⁾ (2000)

¹⁾ 原体の試験では実測値で表示、10% WDG の試験では、有効成分の実測濃度をもとに算出した WDG としての値である。

²⁾ *Pseudokirchneriella subcapitata* (*Selenastrum capricornutum*)

³⁾ Huntingdon Life Sciences Ltd. (イギリス)

水産動植物への影響に関する試験

1-1. 原体

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料No.有用1)

試験機関: Huntingdon Life Sciences Ltd. (イギリス)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2000 年

被験物質: シフルフェナミド原体

供試生物: コイ (*Cyprinus carpio*)、1 群各 7 匹 (平均尾叉体長: 50 mm、平均体重: 2.64 g)

方法: 各濃度あたり 7 匹のコイを用い、24 時間毎の換水で 96 時間の暴露を行った。

対照群、処置群ともに被験物質

暴露 15 分、2、4、24、48、72 および 96 時間後に死亡、毒性徴候について観察した。試験濃度の測定は、暴露開始時から 24 時間毎に測定した。また、試験中 1 日 1 回試験水の pH、水温、溶存酸素濃度を測定した。

試験水温: 20.6 ~ 23.1 °C

結果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 0.427, 0.939, 2.07, 4.55, 10	
	実測濃度	0, 0.293, 0.592, 0.912, 1.45, 1.34 (濾過なし) 0, 0.224, 0.488, 0.725, 1.14, 0.968 (濾過あり)	
LC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界] <有効成分換算値>	24 h	>1.14 [算出できず]	
	48 h		
	72 h		
	96 h		
NOEC (mg/L) *	0.488		
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/L) *	1.14		

*: 実測濃度 (濾過した後の数値)

試験液中の被験物質濃度の測定は、当該被験物質の水溶解度が低い (約 1 mg/L) ため、溶け切らずに残った被験物質を濾過したものとしないものの両方を実施した。

症状は、0.488 mg/L 以上の試験区で運動性低下、平衡感覚の喪失、体色の黒化、異常遊泳がみられたが、いずれの濃度においても死亡は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
<有用-水産>

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No. 有用 2)

試験機関: Huntingdon Life Sciences Ltd. (イギリス)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2000 年

被験物質: シフルフェナミド原体

供試生物: オオミジンコ (*Daphnia magna*) 1 濃度区 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方法 : 各濃度あたり、20 頭のミジンコを用い、48 時間の止水式暴露を行った。0.2 mL の被験物質/アセトン溶液を調製し、培地で希釈した。その後 5 分間の超音波処理、1 時間の撹拌を行ってから濾過 (0.2 μ m) して試験水を調製した。無処理群、溶媒対照群、処置群ともに暴露 3、24、48 時間後にミジンコの遊泳阻害の観察を行った。pH、溶存酸素量、水温は試験開始および終了時に測定した。試験中は、給餌、暴気を行わなかった。

試験水温: 19.9 ~ 20.4 $^{\circ}$ C

結果 :

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10	
	平均実測濃度	0, 0.106, 0.209, 0.403, 0.831, 1.73	
EC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界] <有効成分換算値>	3 h	> 1.73 [算出できず]	
	24 h		
	48 h		
NOEC (mg/L) *	0.831		

*: 平均実測濃度

全ての濃度区において、試験水中の被験物質の実測濃度は、設定濃度の 16-17%であった。被験物質の溶解限界(1.73mg/L)が低いため、試験濃度を高く維持できなかったが、本試験設定最高濃度においても 50%を超える死亡率は得られなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 <有用-水産>

3) 藻類生長阻害試験

(資料 No.有用3)

試験機関: Huntingdon Life Sciences Ltd. (イギリス)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2000 年

被験物質: シフルフェナミド原体

供試生物: 単細胞緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*)

初期濃度約 1×10^4 cells/mL

方法: 無菌振盪培養により 72 時間の暴露を行った。

本試験の暴露量を 10mg/L とした。被験物質 1g をアセトン (10 mL) に溶解し、培地で試験液を調製した。試験液は濾過 (0.2 μ m) したものとしないものを用意した。

対照群、処置群ともに暴露開始 24、48、72 時間後に細胞濃度を測定した。また、暴露開始および終了時に pH、水温を測定した。

試験水温: 23.5 ~ 24.3°C

結果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 10	
	実測濃度	0, 0.828 (濾過前: 8.97)	
EbC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界] <有効成分換算値>	0~72 h	> 0.828	[算出できず]
	24~48 h	> 0.828	[算出できず]
	24~72 h	> 0.828	[算出できず]
ErC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界] <有効成分換算値>	0~72 h	> 1.28	[算出できず]
	NOEC (mg/L) * <有効成分換算値>	1.28	

*: 実測濃度 (濾過後の数値)

設定した濃度では、生長阻害は認められなかった。これは被験物質の水溶解性が低いため、暴露濃度を高く設定できなかったことに起因する。試験液を調製後、溶解しなかった被験物質を濾過して取り除いた後の実測濃度は 0.828 mg/L であり、EC₅₀ はこれ以上の濃度であると結論した。

1-2. 製剤

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 No.有用 4)

試験機関: Huntingdon Life Sciences Ltd. (イギリス)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2000 年

被験物質: 10% 顆粒水和剤(含量: 10.6%)

供試生物: コイ (*Cyprinus carpio*)、1 群各 7 匹(平均尾叉体長: 50 mm、平均体重: 2.44 g)

方法: 各濃度あたり 7 匹のコイを用い、24 時間毎の換水で 96 時間の暴露を行った。濃度区ごとに被験物質を秤量し、希釈水と十分混合することで試験水を調製した。

対

照群、処置群ともに被験物質暴露 15 分、24、48、72 および 96 時間後に死亡、毒性徴候について観察した。試験濃度の測定は、暴露開始時から 24 時間毎に測定した。また、試験中 1 日 1 回試験水の pH、水温、溶存酸素濃度を測定した。暴露開始時には対照群と最高濃度群について総硬度とアルカリ度を測定した。試験中は給餌しなかった。

試験水温: 21.2 ~ 21.6 °C

結果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 19.4, 42.7, 93.9, 207, 455, 1000	
	平均実測濃度	0, 15.1, 32.5, 75.2, 167, 372, 833	
LC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]	24 h	> 833 [算出できず]	
	48 h		
	72 h		
	96 h		
NOEC (mg/L) *	15.1		
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/L) *	833		

*: 実測濃度

毒性徴候は、32.5 mg/L 以上の試験区で鰓蓋運動の増加、体色の黒化、運動性低下、浮上運動、平衡感覚の喪失がみられたが、いずれの濃度においても死亡は認められなかった。

試験水は、調製時には全て均一なベージュから褐色の懸濁液であったが、試験液交換時(24 時間後)には試験容器の底に少量の粒子状物質がみられた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
<有用-水産>

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No. 有用 5)

試験機関: Huntingdon Life Sciences Ltd. (イギリス)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2000 年

被験物質: 10% 顆粒水和剤(含量: 10.6%)

供試生物: オオミジンコ (*Daphnia magna*) 1 濃度区 20 頭(生後 24 時間以内の個体)

方法 : 各濃度あたり、20 頭のミジンコを用い、48 時間の止水式暴露を行った。被験物質と調製水を混合し、試験水を調製した。この液を良く攪拌したのち、希釈して各濃度区の試験水を調製した。無処理群、溶媒対照群、処置群ともに暴露 3、24、48 時間後にミジンコの遊泳阻害の観察を行った。pH、溶存酸素量、水温は試験開始および終了時に測定した。暴露期間中は、給餌、暴気を行わなかった。

試験水温: 19.7 ~ 20.3 °C

結果 :

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 1.32, 2.91, 6.40, 14.1, 31.0, 68.2, 150	
	実測濃度 *	0, 1.17, 2.42, 5.32, 10.5, 20.6, 41.7, 88.1	
EC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]	3 h	> 88.1 [算出できず]**	
	24 h	> 88.1 [算出できず]**	
	48 h	17.9 [14.3-30.5]	
NOEC (mg/L) *	5.32		

*: 平均実測濃度 **: 設定濃度範囲で 50% 死亡率が認められなかったため。

調製時の試験液は、設定濃度 6.40~14.1 mg/L で表面に粒子状物質が認められ、31.0~150mg/L では淡褐色~黄褐色の懸濁液であった。24 および 48 時間後では、14.1~150 mg/L でみられた粒子状物質は沈殿し、150 mg/L 群のみ淡褐色を呈したままであった。

暴露後 3 時間では、全ての濃度区で死亡はみられなかった。24 時間後では 41.7 mg/L 以上の濃度で 5 から 10% の死亡が認められた。48 時間後では 5.32 mg/L 以上の濃度区で 5~90% の死亡率がみられ、EC₅₀ は 17.9 mg/L と算出された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
<有用-水産>

3) 藻類生長阻害試験

(資料 No.有用6)

試験機関: Huntingdon Life Sciences Ltd. (イギリス)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2000 年

被験物質: 10% 顆粒水和剤(含量: 10.6%)

供試生物: 単細胞緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*)

初期濃度約 1×10^4 cells/mL

方法 : 無菌振盪培養により 72 時間の暴露を行った。1, 10, 100, 1000 mg/L の設定濃度で予備試験を行い、本試験の濃度を設定した。被験物質を直接培養液に混合することで最高濃度の試験液を調製し、これを順次希釈して全ての濃度区の試験液を調製した。対照群、処置群ともに暴露開始 24、48、72 時間後に細胞濃度を測定した。また、暴露開始および終了時に pH、水温を測定した。

試験水温: 22.7 ~ 24.0 °C

結果 :

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 8.82, 19.4, 42.7, 93.9, 207, 455, 1000	
	実測濃度	0, 7.43, 15.8, 36.9, 84.8, 198, 428, 930	
EbC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]	0~72 h	69.6 [44.0 ~ 125]	
ErC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]	0~72 h	578 [500 ~ 680]	
NOECr (mg/L) *	15.8		

*: 平均実測濃度

8.82 および 19.4 mg/L の試験液は、透明~無色であり、42.7~1000 mg/L の濃度区では、淡褐色~褐色の均一な懸濁液であった。

設定した全ての濃度区において、細胞形態に異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 <有用-水産以外>

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

2-1. 蚕に対する影響

資料 No.	試験名 および 検体	供試生物	1 試験区 当たりの 供試虫数	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
7	急性経口 毒性試験 10%顆粒 水和剤	蚕 春蚕期： 春嶺×鐘月 (壮蚕：4 齡起蚕)	50 頭/区 2 連制	検体の 2000 倍希釈液を 100 L/10a で桑葉に散布したものを 4 齡期間中に与え、発育の斉一度、結繭蚕数、日別死亡蚕数、化蛹歩合、雌雄別繭重、繭層重、中毒症状を観察した。	すべての試験区で中毒症状は認められず、化蛹歩合、繭質についても対照区との差は認められなかった。よって、安全基準日数は 1 日未満であると考えられた。	福島県 蚕業 試験場 (2000)
8	急性経口 毒性試験 10%顆粒 水和剤	蚕 晩秋蚕期： ぐんま×200 (壮蚕：4 齡起蚕)	50 頭/区 2 連制	検体の 2000 倍希釈液を 120 L/10a で桑葉に散布したものを 4 令起蚕から上ぞくまで与え、日別死亡蚕数、4~5 齡減蚕歩合、結繭蚕数、化蛹歩合、発育の斉一度、中毒症状の観察、雌雄別繭重・繭層重・繭層歩合を調べた。		群馬県 蚕業 試験場 (2000)
9	急性経口 毒性試験 10%顆粒 水和剤	蚕 春蚕期： 春嶺×鐘月 (壮蚕：4 齡起蚕)	50 頭/区 2 連制	検体の 2000 倍希釈液を 120 L/10a で桑葉に散布したものを 4 齡期間中に与え、発育の斉一度、日別死亡蚕数、4~5 齡減蚕歩合、結繭蚕数、化蛹歩合、雌雄別繭重、繭層重、繭層歩合、中毒症状を観察した。	散布後 1 日経過の桑葉給与でも異常は認められず、安全基準日数は 1 日と考えられた。	長野県 南信農業 試験場 (2000)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 <有用-水産以外>

2-2. ミツバチに対する影響

資料 No.	試験名 および 検体	供試生物	1 試験区 当たりの 供試虫数	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
10	急性接触 毒性試験 10%顆粒 水和剤	セイヨウミツバチ (<i>Apis mellifera</i>)	25 頭/区 3 反復	<u>直接散布法</u> 50、100、500、 1000、2000 および 4000 倍に希釈した 本剤を働きバチに散 布し、1、3、5、10、 15、20 日後にノックダ ウン個体数および累 積死亡数を調べた。	いずれの濃度においても死亡 個体は見られなかった。	三重大学 生物資源 学部 (2000)
			1棟あたり 4 枚群 1 巢 箱 (働きバ チ 数 約 6000 頭)	<u>群態への影響</u> 本剤 2000 倍希釈液 をイチゴハウス 1 棟あた り 90L 散布し、換気 後、翌日に巣箱を導 入し、右記項目につ いて 1~5 日毎に 30 日後まで調査した。	①女王バチの異常行動 なし ②女王バチに対する働きバチの異常行動 なし ③巣内における働きバチの異常行動 なし ④働きバチの攻撃性の昂進 なし ⑤巣箱内の働きバチの死亡数 無処理区と同等 ⑥翅型異常働きバチの出現数 0 ⑦蜂児の発育および死亡などの 異常 なし 本剤による群態への影響は認められなかった。	
			<u>訪花活動</u> 上記ハウスにおいて、 本剤の処理直前、 および処理翌日より 15 日後までの毎日、 10 時~14 時の 10 分間にハウス内を 一巡してイチゴを訪花 している延べ個体数 を調べた。	異常は認められなかった。		

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 <有用-水産以外>

資料 No.	試験名 および 検体	供試生物	1 試験区 当たりの 供試虫数	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
11	急性経口 毒性試験 原体	セイヨクミツバチ (<i>Apis mellifera</i>)	10 頭/区 6 反復	被験物質を 50% ショ糖溶液に分散し、10 頭あたり 200 μ l 与え、4, 24, 48 時間後に死亡および異常を記録した。	いずれの観察時間においても被験物質による死亡または影響は認められなかった。 経口 LD ₅₀ (48H) : > 100 μ g/頭	Huntingdon Life Sciences Ltd. (イギリス) (1999)
	急性接触 毒性試験 原体			被験物質をアセトンに溶解し、ミツバチの胸部背面に 1 頭あたり 1 μ l 局所適用した後、4, 24, 48 時間後に死亡および異常を記録した。	いずれの観察時間においても被験物質による死亡または影響は認められなかった。 接触 LD ₅₀ (48H) : > 100 μ g/頭	
12	急性接触 毒性試験 10% 顆粒 水和剤	マメコバチ (<i>Osmia cornifrons</i>)	雄 : 20 頭/区 2 反復 雌 : 15 頭/区 2 反復	虫体が十分濡れる程度に本剤 2000 倍液を散布し、ろ紙の上で余分な薬剤を切り、プラスチック容器に移した。 処理 5 日後まで毎日生存虫数を調査した。	水散布区および無処理区と比較して、雄雌共に 5 日目の死虫率に差が認められないことから、本剤はマメコバチに対する影響はないと考えられる。	長野県 果樹 試験場 (1999)

2-3. 天敵に対する影響

資料 No.	試験名 および 検体	供試生物	1 試験区 当たりの 供試虫数	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
13	急性接触 毒性試験 10%顆粒 水和剤	ククリスカブリダニ (<i>Amblyseius cucumeris</i>)	約 30 頭/区 5 反復	本天敵放飼前 7 日、3 日、前日または放飼直後に、本剤 4000 倍希釈液をガラス室のピーマンに散布し、散布 24 時間後にピーマン株上で生息する本天敵を計数した。	放飼 7 日前、3 日前、前日散布では、散布 24 時間後において、無処理区と比較して影響は認められなかった。 一方、放飼後散布では展着剤未加用の無処理区と比較して個体数の減少が認められた。	宮崎県 総合農業 試験場 (2000)
				ろ紙に本剤 4000 倍を十分量吸収させ、その上に本天敵を放飼し、24 時間後および 48 時間後に生存虫数を調査した。	放飼 24、48 時間後のいずれにおいても無処理と比較して影響は認められなかった。	
14	急性接触 毒性試験 10%顆粒 水和剤	ナナホシテントウ (<i>Coccinella septempunctata</i>) (成虫)	5 頭/区 2 反復	検体の 1000 倍または 2000 倍希釈液に浸漬した雌成虫をろ紙を敷いた 9 cm 径ガラスシャーレに放飼し、処理 1 日後および 3 日後に生死虫数を調査した。	すべての処理区において死亡および苦悶虫は全く認められず、本剤の影響は少ないと思われた。	日本曹達 榛原農業 研究部 (2001)
15	急性接触 毒性試験 原体	タイリクヒメナ カメシ (<i>Onus similis</i>) (成虫)	5 頭/区 2 反復	氷冷麻酔を施した成虫に畜圧式ハンドスプレーにて 50 もしくは 25 ppm 薬液を処理し、処理 1 日後および 3 日後に生死虫数を調査した。	いずれの処理区においても、影響はみられなかった。	日本曹達 榛原農業 研究部 (2001)
16	急性接触 毒性試験 5%乳剤	パイライカブリダニ (<i>Typhlodromus pym</i>)	20 頭/区 5 反復	250、125、6.25 ppm に希釈した検体を処理したスライドグラス上にパイライカブリダニを置き、処理 1、3、7、10、14 日後の殺虫率および処理 7、10、14 日後の繁殖力を調査した。	<u>殺虫率</u> 125、6.25 ppm 処理区の補正殺虫率はそれぞれ 3.0、9.5%であったが、250 ppm 処理区では 28.3%と値が高かった。 <u>繁殖力に及ぼす影響</u> 125、6.25、250 ppm 処理区の繁殖比率はそれぞれ、1.00、1.13、0.87であった。 125、6.25 ppm では無害、250 ppm では若干影響ありと判断された。	Huntingdon Life Sciences (イギリス) (2000)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 <有用-水産以外>

2-4. 鳥類に対する急性毒性

供試薬剤 (純度)	試験の種類	供試生物	1群当りの 供試数	投与方法	投与量	LD ₅₀ (mg/kg) 又は LC ₅₀ (ppm)	試験機関 (報告年)
原体	急性経口 毒性試験 (14日間観察)	ウズラ (Bobwhite Quail) (約5ヶ月齢)	♂♀ 各5	経口	0, 500, 1000, 2000 mg/kg	LD ₅₀ > 2000	Huntingdon Life Sciences Ltd. (イギリス) (2000)
	反復投与 試験 (5日間投与)	ウズラ (Bobwhite Quail) (14日齢)	10	飼料中 混入	156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 ppm	LC ₅₀ > 5000 NOEL : 1250	Huntingdon Life Sciences Ltd. (イギリス) (2000)

急性経口毒性試験では、いずれの群においても死亡は認められなかった。中毒症状は認められなかったが、投与群において体重および摂餌量の減少が認められた。剖検では、異常は認められなかった。

5日間混餌試験では、いずれの群においても死亡は認められなかった。2500 および 5000 ppm において体重および摂餌量の減少、行動抑制がみられた。剖検では異常はみられなかった。

3. その他の有用動植物に対する影響

ミズに対する急性毒性

供試薬剤 (純度)	試験の種類	供試生物	1群当りの 供試数	投与方法	投与量	LC ₅₀ 値 (mg/kg)	試験機関 (報告年)
原体	急性毒性 (14日間観察)	ミズ (<i>Eisenia fetida</i>)	40	人工土壌 に混入	0, 95, 171, 309, 556, 1000 mg/kg (乾燥土壌 として)	> 1000 NOEL : > 1000	Huntingdon Life Sciences Ltd. (イギリス) (1999)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

1. 使用時安全上の注意事項

【パンチョ顆粒水和剤(シフルフェニド[®] 10%)】

- 1) 粉末は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当てを受けること。
- 2) 本剤は皮膚に対して弱い刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- 3) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをすること。

【パンチョTF顆粒水和剤(シフルフェニド[®] 3.4% トリフルビザール 15.0%)】

- 1) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当てを受けること。使用後は洗眼すること。
- 2) かぶれやすい体質の人は取り扱いに十分注意すること。

【パンチョTFジェット(シフルフェニド[®] 2.0% トリフルビザール 10.0%)】

- 1) 医薬用外劇物。取扱いには十分注意すること。本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当てを受けること。
- 2) 本剤は眼に対して刺激性があるので、眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当てを受けること。
- 3) 点火等の作業の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。作業後は直ちに手足、顔等を石けんでよく洗い、うがいをすること。
- 4) かぶれやすい体質の人は作業に従事しないようにし、施用した作物等との接触を避けること。
- 5) くん煙中はハウス内に入らないこと。また、くん煙終了後はハウスを開放し、十分換気した後に入室すること。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2. 解毒方法及び治療法

該当事項なし

3. 製造時、使用時等における事故例

現在まで、製造時あるいは試験期間中における事故例はない。

VIII. 毒性

(毒性一覧表)

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 期間	供試生物	1群当りの 動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 ページ
毒1 (GLP)	急性経口投与試験 (14日)	ラット	♂♀各5	経口	5000	♂ > 5000 ♀ > 5000	Huntingdon Life Sciences ¹⁾ (1999)	毒A-1
毒2 (GLP)	急性経皮投与試験 (14日)	ラット	♂♀各5	経皮	2000	♂ > 2000 ♀ > 2000	Huntingdon Life Sciences ¹⁾ (1999)	毒A-2
毒3 (GLP)	急性吸入投与試験 (14日)	ラット	♂♀各5	吸入 (ダスト)	0, 4.76 (mg/L)	♂ > 4.76 ♀ > 4.76 (mg/L)	Huntingdon Life Sciences ¹⁾ (2000)	毒A-3
毒4 (GLP)	急性経皮投与試験 (3日)	ウサギ	♀6	塗布	0.5 g	刺激性なし	Huntingdon Life Sciences ¹⁾ (1999)	毒A-5
毒5 (GLP)	急性経皮投与試験 (7日)	ウサギ	♀6 (非洗眼) ♂3 (洗眼)	点眼	71 mg	弱い 刺激性あり	Huntingdon Life Sciences ¹⁾ (1999)	毒A-6
毒6 (GLP)	急性経皮投与試験 (2日間)	モルモット	♂20	Maximization 法		皮膚感作性 なし	Huntingdon Life Sciences ¹⁾ (1999)	毒A-9
	急性神経毒性	急性経口投与毒性試験、反復経口投与神経毒性試験等の結果から、神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験を省略						毒A-11
	急性遅発性 神経毒性	急性経口投与毒性試験、反復経口投与神経毒性試験等の結果から、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験を省略						毒A-12
毒7 (GLP)	20日間反復 経口投与試験	ラット	♂♀各10	飼料中 混入	0, 50, 300, 1800, 10900 ppm ♂ : 0, 3.3, 20.1, 117.4, 673.3 ♀ : 0, 4.1, 24.7, 143.9, 782.6	♂ : 300 ppm ♀ : 300 ppm ♂ : 20.1 ♀ : 24.7	日本曹達㈱ 小田原研究所 (1997)	毒A-13
毒8 (GLP)	20日間反復 経口投与試験	マウス	♂♀各10	飼料中 混入	0, 100, 400, 1600, 7000 ppm ♂ : 0, 14.0, 50.7, 218.1, 806.0 ♀ : 0, 17.6, 70.8, 295.1, 940.2	♂ : 400 ppm ♀ : 400 ppm ♂ : 50.7 ♀ : 70.8	日本曹達㈱ 小田原研究所 (1998)	毒A-18
毒9 (GLP)	20日間反復 経口投与試験	イヌ	♂♀各4	飼料中 混入	0, 150, 500, 1500 ppm ♂ : 0, 6.5, 23.2, 76.2 ♀ : 0, 7.5, 24.4, 70.5	150 ppm ♂ : 6.5 ♀ : 7.5	Huntingdon Life Sciences ¹⁾ (2000)	毒A-23
毒10 (GLP)	28日間反復 経皮投与試験	ラット	♂♀各5	経皮 (塗布)	0, 100, 300, 1000	♂ : 1000 ♀ : 1000	Huntingdon Life Sciences ¹⁾ (2000)	毒A-32
	90日間反復 吸入毒性	急性吸入毒性試験等の結果から、強い吸入毒性を有するおそれがないと認められることから試験を省略						毒A-36
毒11 (GLP)	28日間反復 経口投与試験	ラット	♂♀各10	飼料中 混入	0, 200, 1000, 5000 ppm	NOAEL=1000ppm ♂ : 88 mg/kg/day ♀ : 98 mg/kg/day 神経毒性は 認められなかった	Huntingdon Life Sciences ¹⁾ (2001)	毒A-37
	28日間反復 遅発性神経毒性	急性経口投与毒性試験、反復経口投与神経毒性試験等の結果から、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験を省略						毒A-39

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 期間	供試生物	1群当りの 動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験期間 (報告年)	記載 ページ
毒12 (GLP)		イヌ	♂♀各4	飼料中 混入	0, 30, 120, 480 ppm ♂: 0, 1.04, 4.14, 17.29 ♀: 0, 1.08, 4.41, 17.32	120 ppm ♂: 4.14 ♀: 4.41	Huntingdon Life Sciences ¹⁾ (2000)	毒A-40
毒13 (GLP)		ラット	慢毒: ♂♀各20 発がん性: ♂♀各80	飼料中 混入	0, 100, 500, 5000(♂), 2000(♀)ppm 慢性毒性: ♂: 0, 5.2, 27, 277 ♀: 0, 6.7, 34, 133 発がん性: ♂: 0, 4.4, 22, 229 ♀: 0, 5.5, 28, 115	100 ppm ♂: 4.4 ♀: 5.5 雄に甲状腺腫 瘍が認められ た	Huntingdon Life Sciences ¹⁾ (2001)	毒A-48
毒14 (GLP)		マウス	♂♀各50	飼料中 混入	0, 60, 500, 4000/2000 ppm 雌雄とも高用量群の投与量を 20週目に4000から2000ppm に変更した ♂: 0, 7.1, 62.8, 324.8 ♀: 0, 9.0, 75.5, 403.6	500 ppm ♂: 62.8 ♀: 9.0 肝腫瘍が 認められた	Huntingdon Life Sciences ¹⁾ (2000)	毒A-79
毒15 (GLP)		ラット	♂♀各32	飼料中 混入	0, 80, 250, 800 ppm F0世代 (交配前)♂: 0, 5.6, 16.0, 57.4 ♀: 0, 6.5, 19.9, 66.2 (妊娠期間中)♂: 6.3, 20.4, 65.7 (哺乳期間中) 0, 12.2, 36.7, 124.6 F1世代 (交配前)♂: 0, 7.4, 23.0, 75.2 ♀: 0, 7.8, 24.1, 78.2 (妊娠期間中)♂: 6.4, 20.1, 66.9 (哺乳期間中) 0, 11.1, 41.2, 124.4	親動物: ♂♀共 250 ppm ♂: 18.0-23.0 ♀: 19.9-24.1 児動物: 250 ppm 繁殖性に 影響なし	Huntingdon Life Sciences ¹⁾ (2000)	毒A-97
毒16 (GLP)		ラット	♀22	経口	0, 100, 300, 1000	母動物: 100 胎児: 1000 胎奇形性なし	Huntingdon Life Sciences ¹⁾ (2000)	毒A-108
毒17 (GLP)		ウサギ	♀26	経口	0, 10, 60, 300	母動物: <10 胎児: 10 胎奇形性なし	Huntingdon Life Sciences ¹⁾ (2000)	毒A-112
毒18 (GLP)		ウサギ	♀24	経口	0, 5, 10	母動物: 10	Huntingdon Life Sciences ¹⁾ (2001)	毒A-119
毒19 (GLP)		物原菌 TA96, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>	ブレイクペーション法: 5~5000 µgプレート	陰性	Huntingdon Life Sciences ¹⁾ (2000)	毒A-122
毒20 (GLP)		マウス リンパ 腫細胞		<i>in vitro</i>	12.5, 25, 50, 100, 200 µg/ml	陰性	Covance Laboratories ³⁾ (1997)	毒A-125

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 期間	供試生物	1群当りの 動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 ページ
毒21 (GLP)		ヒト リンパ球 細胞	/	<i>in vitro</i>	非代謝活性化法： 31.3, 62.5, 125 µg/ml 代謝活性化法： 250, 500, 1000 µg/ml	陰性	Huntingdon Life Sciences ¹⁾ (2000)	毒A-127
毒22 (GLP)		マウス	♂♀各 5	経口	0, 500, 1000, 2000	陰性	Huntingdon Life Sciences ¹⁾ (2000)	毒A-129
毒23 (GLP)		ラット	♂5	経口	0, 600, 2000	陰性	Huntingdon Life Sciences ¹⁾ (1997)	毒A-131
毒24 (GLP)		マウス	♂4	経口	0, 500, 1000, 2000, 5000	5000 影響なし	Huntingdon Life Sciences ¹⁾ (2000)	毒A-133
		マウス	♂10	経口	0, 500, 1000, 2000	< 500 自発運動低下		
		マウス	♂10	経口	0, 500, 1000, 2000	2000 影響なし		
		ラット	♂3	十二指 腸内	0, 2000	2000 影響なし		
		マウス	♂5	経口	0, 500, 1000, 2000	2000 影響なし		
		ラット	♂5	経口	0, 500, 1000, 2000	< 500 尿量低下		

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

- ¹⁾ Huntingdon Life Sciences Ltd. : P. O. Box 2, Huntingdon, Cambridgeshire, PE18 6ES, England
²⁾ TNO Nutrition and Food Research Institute : Utrechtsewet 48, P.O. Box 360, 3700 AJ Zeist, The Netherlands
³⁾ Covance Laboratories Inc. : Otley Road, Harrogate North Yorkshire HG3 1PY, England
⁴⁾ SafePharm Laboratories Ltd. : P.O. Box 45, Derby DE1 2BT, United Kingdom

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2. 原体混在物及び代謝物を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 期間	供試生物	1群当りの 動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 ページ
毒43 (GLP)	混在物・代謝物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経口	5000	♂ > 5000 ♀ > 5000	Huntingdon Life Sciences ¹⁾ (2000)	毒B-1
毒44 (GLP)	混在物・代謝物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経口	800, 2500, 3200	♂ 2897 ♀ 2893	Huntingdon Life Sciences ¹⁾ (2001)	毒B-2
毒45 (GLP)	混在物・代謝物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経口	2000	♂ > 2000 ♀ > 2000	Safepham ⁴⁾ (2000)	毒B-3
毒46 (GLP)	代謝物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経口	500, 1000, 2500	♂ 1123 ♀ 1360	Huntingdon Life Sciences ¹⁾ (2001)	毒B-4
毒47 (GLP)	原体混在物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経口	500, 1000, 1500, 2250, 3000	♂ 3281 ♀ > 3000	日本曹達株 小田原研究所 (1999)	毒B-5
毒48 (GLP)	原体混在物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経口	2000	♂ > 2000 ♀ > 2000	Safepham ⁴⁾ (2000)	毒B-6
毒49 (GLP)	原体混在物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経口	2000	♂ > 2000 ♀ > 2000	Safepham ⁴⁾ (2000)	毒B-7
毒50 (GLP)	原体混在物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経口	2000	♂ > 2000 ♀ > 2000	Safepham ⁴⁾ (2000)	毒B-8
毒51 (GLP)	原体混在物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経口	2000	♂ > 2000 ♀ > 2000	Safepham ⁴⁾ (2000)	毒B-9
毒52 (GLP)	原体混在物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経口	2000	♂ > 2000 ♀ > 2000	Safepham ⁴⁾ (2000)	毒B-10
毒53 (GLP)	原体混在物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経口	2000	♂ > 2000 ♀ > 2000	Safepham ⁴⁾ (2000)	毒B-11
毒54 (GLP)	原体混在物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経口	2000	♂ > 2000 ♀ > 2000	Safepham ⁴⁾ (2000)	毒B-12

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 期間	供試生物	1群当りの 動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 ページ
毒55 (GLP)	混在物・代謝物 変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)	サネ杆菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2 uvrA	/	<i>in vitro</i>	ブレイクペーション法: 50~5000 µg/プレート	陰性	Huntingdon Life Sciences ¹⁾ (2000)	毒B-13
毒56 (GLP)	混在物・代謝物 変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)	サネ杆菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2 uvrA	/	<i>in vitro</i>	ブレイクペーション法: 15~5000 µg/プレート	陰性	Huntingdon Life Sciences ¹⁾ (2001)	毒B-16
毒57 (GLP)	原体混在物 変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)	サネ杆菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2 uvrA	/	<i>in vitro</i>	ブレイクペーション法: 10 ~ 5000 µg/プレート	陰性	(株)ビーエス (2000)	毒B-19
毒58 (GLP)	混在物・代謝物 変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)	サネ杆菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2 uvrA	/	<i>in vitro</i>	ブレイクペーション法: 5~5000 µg/プレート	陰性	Huntingdon Life Sciences ¹⁾ (2001)	毒B-22
毒59 (GLP)	原体混在物 変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)	サネ杆菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2 uvrA	/	<i>in vitro</i>	ブレイクペーション法: 313~5000 µg/プレート	陽性	日本曹達(株) 小田原研究所 (1999)	毒B-25
毒60 (GLP)	原体混在物 変異原性 染色体異常 (小核試験)	マウス	♂♀ 各5	経口	0, 250, 500, 1000	陰性	日本曹達(株) 小田原研究所 (2001)	毒B-29
毒61 (GLP)	原体混在物 変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)	サネ杆菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2 uvrA	/	<i>in vitro</i>	ブレイクペーション法共: 10~1250 µg/プレート	陰性	(株)ビーエス (2000)	毒B-31
毒62 (GLP)	原体混在物 変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)	サネ杆菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2 uvrA	/	<i>in vitro</i>	ブレイクペーション法共: 20~1250 µg/プレート	陰性	(株)ビーエス (2000)	毒B-34
毒63 (GLP)	原体混在物 変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)	サネ杆菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2 uvrA	/	<i>in vitro</i>	ブレイクペーション法共: 10~1250 µg/プレート	陰性	(株)ビーエス (2000)	毒B-37

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 期間	供試生物	1 群当りの 動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験期間 (報告年)	記載 ページ
毒64 (GLP)	原体混在物 変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)	枯草桿菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2 uvrA	/	<i>in vitro</i>	ブレイクペーション法: 10~1250 µgプレート	陰性	(株) - 11 14 (2000)	毒B-40
毒65 (GLP)	関連物質 変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)	枯草桿菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2 uvrA	/	<i>in vitro</i>	ブレイクペーション法: 10~5000 µgプレート	陰性	(株) - 11 14 (2000)	毒B-43
毒66 (GLP)	関連物質 変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)	枯草桿菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2 uvrA	/	<i>in vitro</i>	ブレイクペーション法: 10~1250 µgプレート	陰性	(株) - 11 14 (2000)	毒B-45
毒67 (GLP)	関連物質 変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)	枯草桿菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2 uvrA	/	<i>in vitro</i>	ブレイクペーション法: 10~5000 µgプレート	陰性	(株) - 11 14 (2000)	毒B-49

¹⁾ Huntingdon Life Sciences Ltd. :

P. O. Box 2, Huntingdon, Cambridgeshire, PE18 6ES, England

²⁾ TNO Nutrition and Food Research Institute : Utrechtseweg 48, P.O. Box 360, 3700 AJ Zeist, The Netherlands

³⁾ Covance Laboratories Inc. :

Otley Road, Harrogate North Yorkshire HG3 1PY, England

⁴⁾ SafePharm Laboratories Ltd :

P.O. Box 45, Derby DE1 2BT, United Kingdom

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

3. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 期間	供試生物	1群当りの 動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 ページ
製毒1 (GLP)	急性毒性 10%WDG (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経口	0, 2000	♂ > 2000 ♀ > 2000	(株)実医研 (2000)	毒C-1
製毒2 (GLP)	急性毒性 10%WDG (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経皮	2000	♂ > 2000 ♀ > 2000	Huntingdon Life Sciences ¹⁾ (2000)	毒C-2
製毒3 (GLP)	急性毒性 10%WDG (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	吸入 (ダスト)	4.97 (mg/L)	♂ > 4.97 ♀ > 4.97 (mg/L)	Huntingdon Life Sciences ¹⁾ (2000)	毒C-3
製毒4 (GLP)	皮膚刺激性 10%WDG (7日間観察)	ウサギ	♂ 6	塗布	0.5 ml	弱い 刺激性あり	Huntingdon Life Sciences ¹⁾ (2000)	毒C-5
製毒5 (GLP)	眼刺激性 10%WDG (7日間観察)	ウサギ	♀ 6 (非洗眼) ♂ 3 (洗眼)	点眼	91 mg	弱い 刺激性あり	Huntingdon Life Sciences ¹⁾ (2000)	毒C-6
製毒6 (GLP)	眼刺激性 10%WDG 4000倍 希釈液 (3日間観察)	ウサギ	♀ 6 (非洗眼)	点眼	0.1 ml	刺激性なし	Huntingdon Life Sciences ¹⁾ (2000)	毒C-9
製毒7 (GLP)	皮膚感作性 10%WDG (2日間観察)	モルモット	♂ 20	Buehler法		皮膚感作性 なし	Huntingdon Life Sciences ¹⁾ (2000)	毒C-10
製毒8 (GLP)	急性毒性 シクロピリド + トリカゾール くん煙剤 (14日間観察)	ラット	♀ 3	経口	2000	♂ > 2000 ♀ > 2000	化合物安全性 研究所 (2003)	毒C-12
製毒9 (GLP)	急性毒性 シクロピリド + トリカゾール くん煙剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経皮	0, 2000	♂ > 2000 ♀ > 2000	化合物安全性 研究所 (2003)	毒C-13
製毒10 (GLP)	急性毒性 シクロピリド + トリカゾール くん煙剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	吸入 (煙霧)	900(♂), 3.64 (mg/L)	♂ > 3.64 ♀ > 3.64 (mg/L)	Safepharm ⁴⁾ (2004)	毒C-14
製毒11 (GLP)	皮膚刺激性 シクロピリド + トリカゾール くん煙剤 (3日間観察)	ウサギ	♂ 6	塗布	0.75 g (検体水=2:1)	刺激性なし	化合物安全性 研究所 (2002)	毒C-15
製毒12 (GLP)	眼刺激性 シクロピリド + トリカゾール くん煙剤 (4日間観察)	ウサギ	♀ 3 (非洗眼) ♂ 3 (洗眼)	点眼	0.1 g	弱い 刺激性あり	化合物安全性 研究所 (2002)	毒C-16
製毒13 (GLP)	急性毒性 シクロピリド + トリカゾール くん煙剤 (54時間観察)	モルモット	試験群 ♂ 20 対照群 ♂ 10	Buehler法		皮膚感作性 なし	化合物安全性 研究所 (2003)	毒C-19

¹⁾ Huntingdon Life Sciences Ltd. :

P. O. Box 2, Huntingdon, Cambridgeshire, PE18 6ES, England

²⁾ TNO Nutrition and Food Research Institute :

Utrechtsewet 48, P.O. Box 360, 3700 AJ Zeist, The Netherlands

³⁾ Covance Laboratories Inc. :

Otley Road, Harrogate North Yorkshire HG3 1PY, England

⁴⁾ Safepharm Laboratories Ltd. :

P.O. Box 45, Derby DE1 2BT, United Kingdom

1. 原体を用いた試験成績

① 急性経口毒性 (シフルフェナミド原体)

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 毒1)

試験機関: Huntington Life Sciences (イギリス)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1999 年

- 検体の純度 :
試験動物 : SD(Hsd:Sprague-Dawley(CD)) 系ラット、8~10 週齢
体重: 雄 222~230 g、雌 207~211 g、一群雌雄各 5 匹
試験期間 : 14 日間観察
試験方法 : 検体を 1%メチルセルロース水溶液に懸濁し、ラット用胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与後 4 時間は絶食させた。
試験項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与 1 日 (投与直前)、投与 8 日および 15 日に全生存動物の体重を測定した。
試験終了時の全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。
結 果 :

投与方法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	雌雄共に 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 > 5000 雌 > 5000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	投与後 26 分に発現 投与 4 日に消失
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 5000 雌 5000

中毒症状としては、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、流涎、接触反応の増加、身繕いの頻度低下が観察された。

体重に異常はみられなかった。

剖検ではいずれの動物にも異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-急毒・刺激・感作〉

② 急性経皮毒性 (シフルフェナミド原体)

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. 毒2)

試験機関: Huntingdon Life Sciences (イギリス)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1999 年

- 検体の純度 :
試験動物 : SD(Hsd:Sprague-Dawley(CD)) 系ラット、8~10 週齢
体重: 雄 246~260g、雌 224~233 g、一群雌雄各 5 匹
試験期間 : 14 日間観察
試験方法 : 検体を 1% 浮遊液に懸濁し、剃毛した背部に 24 時間塗布した。
試験項目 : 皮膚反応、中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与 1 日 (投与前)、投与 8 日 および 15 日に全生存動物の体重を測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 > 2000 雌 > 2000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	症状発現なし
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000

中毒症状は認められなかった。

投与部位の皮膚に軽度の紅斑がみられたが、投与 4 日までに消失した。

体重では、雌 1~2 例に体重の減少または増加抑制が認められたが、他の動物に異常は認められなかった。

剖検所見では、いずれの動物にも異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体-急性-刺激-感作>

③ 急性吸入毒性 (シフルフェナミド原体)

ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No. 毒 3)

試験機関: Huntingdon Life Sciences (イギリス)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2000 年

検体の純度 :

試験動物 : Sprague-Dawley (CD) 系ラット、8~9 週齢

体重: 雄 250~287g、雌 207~234g、一群雌雄各 5 匹

試験期間 : 14 日間観察

方 法 : 一定の粒径を保つために検体を粉碎後、粉塵発生装置を用いてダストとし、4 時間鼻部暴露した。また、空気のみ暴露した対照群を設けた。

名目濃度 ; 23.3 mg/m³

実際濃度 ; 4.76 mg/m³

暴露空気をカスケードインパクターを用いて採集し、重量測定法により実際濃度を求めた。

暴露濃度 ;

設定濃度 (mg/L)	0, 5
実際濃度 (mg/L) ¹⁾	0, 4.76
粒子径分布 (%)	
> 9.80 (μm)	10.4
6.00 - 9.80	27.2
3.50 - 6.00	22.9
1.55 - 3.50	26.5
0.93 - 1.55	9.1
0.52 - 0.93	3.4
< 0.52	0.5
空気力学的質量中位径 (μm)	4.0
呼吸可能な粒子 (< 7 μm) の割合 (%)	75
チャンバー容積 (リットル)	30
チャンバー内通気量 (リットル/分)	15
暴露条件	ダスト 4 時間 鼻部暴露

¹⁾合計 6 回測定した平均値

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-急毒-刺激-感作〉

試験項目 : 暴露中および暴露後14日間、中毒症状および生死を観察した。暴露1日、暴露8日および観察終了日に全生存動物の体重を測定した。摂餌量の測定、飲水量の確認も行った。試験終了時に全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投与方法	吸 入
暴露濃度 (mg/L)	雌雄共に 0, 4.76
LC ₅₀ (mg/L)	雄 > 4.76 雌 > 4.76
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時間および消失時間	暴露開始後 30 分から開始 暴露終了後 8 日に消失
死亡例が認められなかった 最高濃度 (mg/L)	雌雄共に 4.76

中毒症状としては、呼吸促拍が観察された。

体重、摂餌量、飲水量に異常は認められなかった。

肉眼的病理検査では、いずれの動物にも特記すべき変化は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体-急毒・刺激・感作>

④ 皮膚刺激性試験 (シフルフェナミド原体)

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 No. 毒4)

試験機関：Huntingdon Life Sciences (イギリス)

[GLP 対応]

報告書作成年：1999 年

検体の純度：

試験動物：ニュージーランド白色種ウサギ、10 週齢

体重：2.2 ~ 2.8 kg、雌 6 匹

試験期間：3 日間観察

試験方法：検体(0.5g)を水で湿らせ、刈毛した動物の背中 of 皮膚(25×25 mm)に塗布した。塗布時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は微温湯により除去した。

試験項目：塗布終了後 1、24、48、72 時間後に塗布部分の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、Draize の方法に従って評点した。

結果：観察した刺激性変化の平均スコアは以下の表のとおりである。

動物番号	項目	最高評点	暴露後時間			
			1hr.	24hr.	48hr.	72hr.
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

いずれの動物にもまったく刺激性変化は認められなかった。刺激性の平均スコア(各観察時間の総合平均値)は、紅斑・痂皮、浮腫ともに 0 と算出された。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して刺激性はないものと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体-急毒・刺激・感作>

⑤ 眼刺激性試験（シフルフェナミド原体）

ウサギを用いた眼一次刺激性試験

（資料 No. 毒 5）

試験機関：Huntingdon Life Sciences（イギリス）

〔GLP 対応〕

報告書作成年：2000 年

検体の純度：

試験動物：ニュージーランド白色種ウサギ、12 週齢

体重：2.3 ～ 3.5 kg、雌 6 匹（非洗眼群）および雄 3 匹（洗眼群）

試験期間：7 日間観察

試験方法：微粉化した検体 71mg を片方の眼に投与した（非洗眼群）。洗眼群では投与 2 分後に蒸留水で洗眼した。

試験項目：投与後 1, 24, 48 および 72 時間さらに 4 日および 7 日に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize の分類に従って評点した。

結果：観察した刺激性変化の平均スコアは以下の表のとおりである。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体-急毒・刺激・感作>

非洗眼群

項 目		最高 評点	投与後の時間						
			1時間	1日	2日	3日	4日	7日	
動物 番号 1*	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	0	0	0
		面積	4	0	2	1	0	0	0
	虹彩		2	0	1	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	2	3	1	1	0	0
		浮腫	4	1	2	1	1	1	0
動物 番号 2	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	-	-
		面積	4	0	0	0	0	-	-
	虹彩		2	0	0	0	0	-	-
	結膜	発赤	3	2	2	0	0	-	-
		浮腫	4	1	0	0	0	-	-
動物 番号 3	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	-	-
		面積	4	0	0	0	0	-	-
	虹彩		2	0	0	0	0	-	-
	結膜	発赤	3	2	1	0	0	-	-
		浮腫	4	1	0	0	0	-	-
動物 番号 4	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	-	-
		面積	4	0	0	0	0	-	-
	虹彩		2	0	0	0	0	-	-
	結膜	発赤	3	1	0	0	0	-	-
		浮腫	4	0	0	0	0	-	-
動物 番号 5	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	-	-
		面積	4	0	0	0	0	-	-
	虹彩		2	0	0	0	0	-	-
	結膜	発赤	3	2	1	0	0	-	-
		浮腫	4	1	0	0	0	-	-
動物 番号 6	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	-	-
		面積	4	0	0	0	0	-	-
	虹彩		2	0	0	0	0	-	-
	結膜	発赤	3	1	0	0	0	-	-
		浮腫	4	0	0	0	0	-	-
合 計 **		660	28	33	9	4	2	0	
平 均		110	4.7	5.5	1.5	0.7	2.0	0.0	

* : パイロット動物 ** : Draize 法による評価点

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体—急毒・刺激・感作〉

洗眼群(3匹平均)

項 目	最高 評点	投与後の時間				
		1時間	1日	2日	3日	
角膜 混濁	程度	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	面積	4	0.0	0.0	0.0	0.0
虹彩		2	0.0	0.0	0.0	0.0
結膜	発赤	3	0.7	0.0	0.0	0.0
	浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0
合 計*		110	4.0	0.0	0.0	0.0

* : Draize 法による評価点

被験物質の一回適用により、角膜混濁、虹彩の炎症および結膜に対する刺激性が生じた。すべての反応は、処置後7日までにすべて消失した。洗眼により被験物質の眼に対する刺激性は軽減された。

以上の結果から、検体はウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性を有するものと考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-急毒・刺激・感作〉

⑥ 皮膚感作性 (シフルフェナミド原体)

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. 毒6)

試験機関: Huntingdon Life Sciences (イギリス)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1999 年

検体の純度:

試験動物 : ハートレイ系モルモット (雄)、4-7 週齢、
体重 326~403 g、試験群 20 匹、対照群 20 匹
陽性対照群とその対照群 (各 10 匹)

試験期間 : 誘発後 48 時間観察

試験方法 : [Maximization 法]

投与量設定根拠:

感作; 感作は 2 段階とした。第 1 段階は皮内注射、第 2 段階は塗布による。

①皮内注射による感作

背部を刈毛し、

A) フロイントの完全アジュバント (FA) と蒸留水(1:1)

B) 検体調製液 (Alembicol D に 5%アセトン溶液、50% w/v)

C) 検体を含む 5%アセトン Alembicol D 溶液 (50% w/v) と FA との
等量混合液

以上の各 0.1 ml を 2ヶ所ずつ皮内注射した。

②増感作

皮内注射の 6 日後、Sodium lauryl sulfate の 10%(w/w) 白色ワセリン 0.5 mL を皮内注射部位に開放塗布した。

③閉塞塗布による感作

皮内注射の 7 日後、被験物質の 70%(w/v) アセトン溶液 0.2 mL をろ紙 (2 × 4 cm) に塗り、48 時間閉塞塗布した。

誘発; 塗布による感作終了後 14 日目に、被験物質 35%および 70%(w/v) アセトン溶液の 0.2 mL をろ紙 (2 × 2 cm) に塗り、24 時間閉塞塗布した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-急毒・刺激・感作〉

試験項目 : 誘発終了後、24 および 48 時間目に適用部位の紅斑および浮腫の有無を Magnusson, Kligman の方法に従って評点した。

結果 : 各観察時間における感作変化が認められた動物数は以下の表のとおりである。

群	供試動物数	検体濃度(%)		皮膚反応	感作反応動物						反応の強さ		陽性動物数	
		感作時	誘発時		24 時間			48 時間			24 時間	48 時間		
					皮膚反応評点			皮膚反応評点						
					0	1	2	0	1	2				
検体	感作群	20	50 & 70	70	紅斑	20	0	0	20	0	0	0	0	0
					浮腫	20	0	0	20	0	0	0	0	
	70	35	紅斑	20	0	0	20	0	0	0	0			
			浮腫	20	0	0	20	0	0	0	0			
対照群	20	-	70	紅斑	20	0	0	20	0	0	0	0	0	
				浮腫	20	0	0	20	0	0	0	0		
	35	紅斑	20	0	0	20	0	0	0	0				
		浮腫	20	0	0	20	0	0	0	0				
陽性対照 (HCA)	感作群	10	10 & 100	100	紅斑	0	7	3	0	7	3	1.3	1.3	10
					浮腫	3	5	2	2	7	1	0.9	0.9	
				50	紅斑	0	8	2	0	9	1	1.1	1.1	
					浮腫	1	9	0	4	6	0	0.9	0.6	
	対照群	10	-	100	紅斑	10	0	0	10	0	0	0	0	0
					浮腫	10	0	0	10	0	0	0	0	
				50	紅斑	10	0	0	10	0	0	0	0	
					浮腫	10	0	0	10	0	0	0	0	

検体処理の誘発部位には、皮膚感作性は認められなかった。一方、陽性対照群においては明瞭な紅斑および浮腫がみられた。

以上の結果から、検体の皮膚感作性は陰性であると判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体－神経〉

⑦ 急性神経毒性試験(シフルフェナミド原体)

試験未実施

省略理由:

「農薬の登録申請に係る試験成績について」の運用について

4. 試験成績の提出除外について

(2) 毒性に関する試験成績について

⑦ 急性神経毒性試験成績について

反復経口投与神経毒性試験の結果から、神経毒性を有するおそれがないと認められるため。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体－神経〉

⑧ 急性遅発性神経毒性試験(シフルフェナミド原体)

試験未実施

省略理由:

「農薬の登録申請に係る試験成績について」の運用について

4. 試験成績の提出除外について

(2)毒性に関する試験成績について

⑧急性遅発性神経毒性試験成績について

ア、急性毒性試験等の結果から、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められるため。

反復経口投与神経毒性試験および急性毒性試験等の結果から、当該農薬の有効成分がコリンエステラーゼ阻害性を有するおそれがないと認められたことから試験を省略する。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-90日反復〉

⑨ 90日間反復経口投与毒性試験

- 1) ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口毒性試験 (資料 No. 番7)
試験機関: 日本曹達(株) 小田原研究所
[GLP 対応]
報告書作成年: 1997年

検体純度 :
試験動物 : Crj: SD ラット、一群雌雄各 10 匹、開始時 6 週齢 (個別飼育)
試験期間 : 3ヶ月 (1996年 7月 23日 ~ 1996年 10月 25日)
投与方法 : 検体を溶媒を用いずに、0、50、300、1800 および 10800 ppm の濃度で飼料に混入し、3ヶ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は月に 1 回調製した。

投与量設定根拠:

試験項目および結果:

一般状態および死亡率: 一般状態および生死を少なくとも毎日 1 回観察した。

雌において、試験の中盤から後半にかけて、腹部膨満、脱毛、尿道周囲に尿付着などの症状が 10800 ppm 群で発生が多かった。全動物が試験終了時まで生存した。

体重変化: 投与開始時 (投与 0 日目)、投与 1 日目およびその後は 1 週間に 1 回すべての動物の体重を測定した。

雌雄ともに最高用量群の 10800 ppm 群で体重増加抑制が認められ、雌では、1800 ppm 群でも体重増加抑制が認められた。投与終了時の平均体重を以下に示す。

投与量 (ppm)		0	50	300	1800	10800
平均体重(g)	雄	593.1 (100)	578.8 (98)	604.7 (102)	580.6 (98)	518.7 (87) ↓
	雌	321.5 (100)	319.2 (99)	312.1 (97)	297.6 (93)	282.4 (88) ↓

()内の数値は対照群に対する変動率 (%), 多重比較法 (Dunnett) ↓: P < 0.01

摂餌量および摂餌効率: 週 1 回すべての動物の摂餌量を測定し、摂餌効率を計算した。

1800 および 10800 ppm 群において、薬物添加飼料に対する明らかな忌避作用を示す摂餌量の減少が投与開始翌日にみられた。10800 ppm 群ではその後も 1 匹あたりの平均摂餌量は投与終了まで全般的に対照群に比べ低値を示した。摂餌効率は 10800 ppm 群の雌雄で投与開始翌日のみ低値であった。

検体摂取量 ; 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		50	300	1800	10800
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	3.3	20.1	117.4	673.3
	雌	4.1	24.7	143.9	782.6

眼科学的検査; 試験開始前には全動物について、投与 13 週目には対照群および 10800 ppm 群の全動物を対象として、検査を行った。

検体投与に関連した異常は認められなかった。

血液学的検査; 投与終了後に一晩絶食した各群各性 10 匹ずつを対象とし、ネンブタール[®]麻酔下で頸動脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数、白血球百分比、血液凝固検査 (活性化部分トロンボプラスチン時間、プロトロンビン時間、フィブリノーゲン濃度)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別:	雄				雌				
	投与量 (ppm):	50	300	1800	10800	50	300	1800	10800
ヘマトクリット									↓93
ヘモグロビン									↓93
MCV									↓95
MCH									↓94
血小板数				↑124					↑130

多重比較法 (Dunnett) ↑↓: P < 0.01

表中の数値は群平均値の対照群に対する変動率 (%)

10800 ppm 群の雄で血小板数の有意な増加みられ、雌ではヘマトクリット、ヘモグロビン、MCV、MCH の有意な低下と血小板数の有意な増加が認められた。その他の投与群に投与に関連した変化は認められなかった。

血液生化学検査; 投与終了後に一晩絶食した各群各性 10 匹ずつを対象として、ネンブタール[®]麻酔下で頸動脈から採血し、以下の項目について血清を分析した。

グルコース、尿素窒素、クレアチニン、総コレステロール、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、アルブミン/グロブリン比 (A/G)、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、ALP、GPT、GOT、GGT、コリンエステラーゼ、トリグリセリド

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	50	300	1800	10800	50	300	1800	10800
グルコース				↓83					↓86
BUN				↑138			↑169		↑197
総タンパク				↑116					↑115
アルブミン				↑118					
A/G 比									↓73
カリウム				↑114			↑116		↑118
カルシウム				↑108					
塩素									↓95
無機リン				↑133					↑148
総コレステロール				↑181					↑233

性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	50	300	1800	10800	50	300	1800	10800
トリグリセリド								↓38	
総ビリルビン								↓40	↓50
GOT				↑158					
GGT (IU/L)*	0	0	1	↑11	0	1	↑2	↑16	
コリンエステラーゼ									↓47

多重比較法 (Dunnett) ↑ ↓: P < 0.05, ↑↓: P < 0.01

GGT の値のみ平均値で示した (対照群の値は雌雄とも 0 IU/L)

GGT を除く表中の数値は群平均値の対照群に対する変動率 (%)

10800 ppm 投与群において、雌雄ともに BUN、総コレステロール、総タンパク、カリウム、無機リンおよび GGT の増加とグルコースの低下がみられ、雄のみにアルブミン、カルシウムおよび GOT の増加が、さらに雌のみに総ビリルビン、A/G 比、塩素およびコリンエステラーゼの低下が認められた。1800 投与群においては、雌のみに総ビリルビンとトリグリセリドの低下、および BUN、カリウムおよび GGT の増加が認められた。300 および 50 ppm 群においては、何ら投与に関連した変化は認められなかった。

尿検査: 投与終了後に、全動物を給水、絶食下で夜間尿を採取し、以下の項目について分析した。

色調、尿量、比重、pH、タンパク、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン値、沈渣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	50	300	1800	10800	50	300	1800	10800
ケトン体								↑	↑
蛋白							↑		
比重							↑103		

ケトン体と蛋白は U-検定、比重は多重比較 (Scheffe) ↑: P < 0.05, ↑↓: P < 0.01

表中の数値は群平均値の対照群に対する変動率 (%)

ケトン体が 1800 および 10800 ppm 群の雌で有意に増加した。300 ppm 群の雌において比重と尿タンパクが対照群に比べ統計学的に有意に増加したが、他の投与群に変化はなく一定した傾向は認められなかった。

臓器重量: 投与終了後に全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、甲状腺 (上皮小体を含む)、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣、盲腸 (内容物を含む)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

性別:	雄				雌				
	投与量 (ppm)	50	300	1800	10800	50	300	1800	10800
脳	重量								
	体重比				↑114			↑111	↑117
肝臓	重量				↑135				↑174
	体重比				↑159			↑123	↑208
腎臓 (右)	重量				↑111				
	体重比				↑109	↑130		↑116	↑129
腎臓 (左)	重量				↑109				
	体重比				↑108	↑128		↑114	↑126

性別:		雄				雌			
投与量 (ppm)		50	300	1800	10800	50	300	1800	10800
精巣 (右)	重量					-	-	-	-
	体重比				↑125	-	-	-	-
精巣 (左)	重量					-	-	-	-
	体重比				↑125	-	-	-	-
甲状腺	重量			↑117				↑111	↑113
	体重比			↑119	↑121			↑123	↑136
盲腸	重量								↑136
	体重比				↑166				↑162

多重比較法 (Dunnett, Dunnett-type または Steel) ↑: P < 0.05, ↑↑: P < 0.01

表中の数値は群平均値の対照群に対する変動率 (%)

肝臓重量と対体重比の増加が雌雄とも 10800 ppm 群に、雌では対体重比の増加が 1800 ppm 群でもみられた。腎臓および甲状腺の重量または対体重比の増加が雌雄とも 1800 ppm 以上の群でみられた。雄では精巣重量の対体重比の増加が 10800 ppm 群で認められた。盲腸重量または対体重比の増加が 10800 ppm 群の雌雄にみられた。脳の対体重比の増加が雄の 10800 ppm 群、雌の 1800 ppm 以上の群でみられた。300、50 ppm 群においては、臓器重量に投与と関連した変化は認められなかった。

肉眼病理検査; 投与終了後に全動物について剖検を行った。

性別:		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	50	300	1800	10800	0	50	300	1800	10800
肝臓	小葉明瞭	0/10	0/10	0/10	0/10	↑5/10	0/10	0/10	0/10	0/10	↑9/10
腹腔脂肪	減少	0/10	0/10	0/10	3/10	↑4/10	0/10	0/10	0/10	2/10	↑8/10
皮下脂肪	減少	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	1/10	↑6/10

カイ二乗検定 ↑: P < 0.05, ↑↑: P < 0.01

表中の数値は所見を有する動物数 / 検査動物数

薬物投与に関連すると思われる変化として、肝小葉の明瞭化の増加と腹腔内の脂肪組織の減少が 10800 ppm 群の雌雄で、また皮下脂肪の減少が同群の雌で認められた。

病理組織学的検査; 肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、下記の組織について病理標本(ヘマトキシリン・エオジン染色)を作製し、鏡検した。なお、対照群と 10800 ppm 群は下記の全臓器を観察し、他の群は肝臓、腎臓、肺および肉眼病変部位を観察した。標的臓器(心臓、甲状腺、精巣)については低い用量群も観察した。

脳、下垂体、甲状腺、上皮小体(切片にみられた場合)、胸骨(骨髄)、大腿骨(骨髄)、胸腺、気管、肺(気管支)、心臓、大動脈、肝臓、脾臓、腎臓、膀胱、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、卵巣、子宮、膣、唾液腺(顎下腺、舌下腺、耳下腺)、食道、胃、十二指腸、脾臓、空腸、回腸、盲腸、結腸、腸間膜リンパ節、直腸、皮膚、乳腺(雌)、大腿筋、坐骨神経、肉眼病変部位

最終屠殺動物に認められた全所見を以下に示す。

性別:		雄					雌				
投与量 (ppm):		0	50	300	1800	10800	0	50	300	1800	10800
心臓	心筋炎	3/10	0/0	0/0	1/10	↑9/10	0/10	0/0	0/0	0/10	0/10
	心筋の空胞	0/10	0/0	0/0	0/10	2/10	0/10	0/0	0/0	0/10	↑10/10
肺	血管周囲炎	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	扁平上皮化生	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	肺胞組織球症	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	血管石灰沈着	4/10	6/10	5/10	5/10	6/10	1/10	3/10	2/10	3/10	0/10
胸腺	出血	0/10	0/0	0/0	0/0	0/10	0/10	0/0	0/0	0/0	1/10
	萎縮	0/10	0/0	0/0	0/0	0/10	1/10	0/0	0/0	0/0	0/10
膵臓	ランゲルハンス島線維化	1/10	0/0	0/0	0/0	0/10	0/10	0/0	0/0	0/0	0/10
肝臓	胆管肥大	0/10	0/10	0/10	0/10	↑10/10	0/10	0/10	0/10	0/10	↑10/10
	小葉中心性肝細胞肥大	0/10	0/10	0/10	3/10	↑10/10	0/10	0/10	0/10	↑10/10	↑10/10
腎臓	尿細管上皮硝子滴沈着	0/10	0/10	0/10	↑10/10	↑10/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	尿細管空胞形成	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	↑6/10
甲状腺	濾胞上皮細胞肥大	0/10	0/0	0/10	1/10	↑10/10	0/10	0/0	0/0	0/10	↑10/10
眼瞼	皮膚炎	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
精巣	間細胞過形成	0/10	0/0	0/0	0/10	↑9/10	-	-	-	-	-
鼻腔	肉芽組織, 出血, 炎症	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0
鼻骨	肉芽組織, 出血	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0
鼻部皮膚	毛囊の消失	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	2/2

カイ二乗検定 ↑: P < 0.05, ↑↑: P < 0.01、表中の数値は所見を有する動物数 / 検査動物数

肝臓において、軽度から中程度の小葉中心性肝細胞肥大が 1800 および 10800 ppm の雌雄で、また軽度の胆管肥大が 10800 ppm の雌雄で観察された。腎臓においては、尿細管上皮細胞内に硝子滴の増加が雄の 1800 ppm 以上の投与群の全動物に観察され、免疫染色で $\alpha 2u$ グロブリンであることを確認した。また、尿細管の空胞形成が 10800 ppm 群の雌で 6/10 例観察された。10800 ppm 群の雄に心筋炎が 9/10 例、精巣の間細胞過形成が 9/10 例みられ、同群の雌には心筋の空胞形成が全例にみられた。甲状腺の濾胞上皮細胞の肥大が 10800 ppm 群の雌雄の全動物でみられた。これらの発生率は対照群に比べ統計学的に有意であった。

以上の結果からシフルフェナミド投与の影響として 10800 ppm 群の雌雄に体重増加抑制、摂餌量の減少、腹腔内脂肪組織の減少、小葉中心性の肝細胞肥大、胆管肥大、甲状腺濾胞上皮細胞肥大、血小板数の増加やヘマトクリットの低下等の血液学的変化、尿素窒素や GGT 増加等の血液生化学的変化、雄で心臓の心筋炎、精巣の間細胞過形成、腎臓尿細管上皮に硝子滴沈着、雌で腎臓尿細管上皮に空胞形成、腹部膨満腹等の症状、ケトン体の増加が、1800 ppm 群の雌雄に小葉中心性の肝細胞肥大、雄に腎臓尿細管上皮に硝子滴沈着、雌に体重増加抑制、尿素窒素や GGT 増加等の血液生化学的変化、ケトン体の増加がみられた。300 および 50 ppm 群では投与と関連のある変化はみられなかった。従って、本試験の条件下において無毒性量 (NOAEL) は、300 ppm (雄: 20.1 mg/kg/day, 雌: 24.7 mg/kg/day) と結論される。また、シフルフェナミドのラットにおける毒性の標的臓器は、肝臓、腎臓、甲状腺、心臓および精巣と考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-90日反復〉

2) マウスを用いた飼料混入投与による90日間反復経口毒性試験 (資料 No. 毒8)

試験機関: 日本曹達株式会社 小田原研究所
〔GLP対応〕
報告書作成年: 1998年

検体純度 :
試験動物 : Cj: CD-1 マウス、一群雌雄各 10 匹、開始時 6 週齢 (個別飼育)
試験期間 : 3ヶ月 (1996年 9月 17日~1996年 12月 20日)
投与方法 : 検体を溶媒を用いずに、0、100、400、1600 および 7000 ppm の濃度で飼料に混入し、3ヶ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は月に 1 回調製した。
投与量設定根拠:

試験項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を少なくとも毎日 1 回観察した。

雌の 7000 ppm 群において、試験 21-32 日目にかけて腹部膨満が最高で 50% の動物にみられた。本所見以外に投与に関連した変化は見られなかった。全動物が試験終了時まで生存した。

体重 ; 投与開始時 (投与 0 日目)、投与 1 日目およびその後は 1 週間に 1 回すべての動物の体重を測定した。

雌雄ともに最高用量群の 7000 ppm 群で投与 1 日目に体重の一時的な減少がみられたが、その後は順調に増加し、投与終了時の平均体重は下記のように対照群と同等であった。

投与量 (ppm)		0	100	400	1600	7000
平均体重 (g)	雄	42.07 (100)	40.88 (96)	41.03 (98)	41.33 (98)	42.33 (101)
	雌	31.71 (100)	31.75 (100)	32.17 (101)	30.66 (97)	30.99 (98)

カッコ内の数値は対照群に対する変動率 (%)

摂餌量及び摂餌効率; 週 1 回すべての動物の摂餌量を測定し、摂餌効率を計算した。

7000 ppm 群の雌雄において、薬物添加飼料に対する忌避作用に起因したと考えられる摂餌量の減少が投与開始翌日および 7 日目にみられ、同群の摂餌量は対照群の 40 から 60% の値であった。その後、7000 ppm 群に有意差はみられなかった。摂餌効率も 7000 ppm 群の雌雄で、投与翌日または 7 日目に減少し、その後一過性に増加した。

検体摂取量; 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		100	400	1600	7000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	14.0	50.7	218.1	808.0
	雌	17.6	70.8	295.1	940.2

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-90日反復〉

眼科学的検査：投与開始前は全動物について、投与 13 週目には対照群と 7000 ppm 群の全動物を対象として、検査を行った。

検体投与に関連した異常は認められなかった。

血液学的検査：投与終了後に一晩絶食した各群各性 10 匹ずつを対象として、エーテル麻酔下で後大静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数、白血球百分比

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄				雌			
	100	400	1600	7000	100	400	1600	7000
ヘマトクリット				↓94				

多重比較法 (Dunnett) ↓: P < 0.05

表中の数値は群平均値の対照群に対する変動率 (%)

7000 ppm 群の雄でヘマトクリットの有意な低下が認められた。その他の検査項目に変化は認められなかった。

血液生化学検査：投与終了後に一晩絶食した各群各性 10 匹ずつを対象として、エーテル麻酔下で後大静脈から採血し、以下の項目について血清を分析した。

グルコース、尿素窒素、クレアチニン、総コレステロール、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、アルブミン/グロブリン比 (A/G)、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、ALP、GPT、GOT、GGT、コリンエステラーゼ、トリグリセリド

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄				雌			
	100	400	1600	7000	100	400	1600	7000
BUN								↑129
総タンパク								↑113
A/G比				↓71			↓83	
総コレステロール				↑172				↑191
GOT				↑210				
GPT				↑615				

多重比較法 (Dunnett) ↑ ↓: P < 0.05、↑ ↓: P < 0.01

表中の数値は群平均値の対照群に対する変動率 (%)

7000 ppm 投与群において、BUN、総タンパク、総コレステロール、GOT および GPT の増加、A/G 比の低下がみられた。

尿検査：投与終了後に、全動物を給水、絶食下で夜間尿を採取し、以下の項目について分析した。

色調、尿量、比重、pH、タンパク、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン値、沈渣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄				雌			
	100	400	1600	7000	100	400	1600	7000
投与量 (ppm)								
ケトン体								↑
リン酸アンモニウム マグネシウム結晶				↓				↓

U-検定 ↓: P<0.05, ↑: P<0.01

ケトン体が7000 ppm 群の雌で有意に増加した。尿沈渣ではリン酸アンモニウムマグネシウム結晶の減少が7000 ppm 群の雌雄でみられた。沈渣の変化は尿路に病理学的な変化を伴っておらず、毒性学的に意味のない変化と考えられた。

臓器重量：投与終了後に全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、肝臓、脾臓、腎臓、精巣、卵巣、盲腸（内容物を含む）

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

性別:		雄				雌			
投与量 (ppm)		100	400	1600	7000	100	400	1600	7000
脳	重量								↓94
肝臓	重量			↑116	↑189		↑119	↑121	↑212
	体重比			↑118	↑189			↑128	↑216
脾臓	重量				↑126				
	体重比				↑126				

多重比較法 (Dunnett) ↑: P<0.05, ↑↓: P<0.01

表中の数値は群平均値の対照群に対する変動率 (%)

肝臓重量と対体重比の増加が雌雄とも1600 ppm 以上の群にみられ、雌では重量の増加が400 ppm 群でもみられた。脾臓の重量および対体重比の増加が雄の7000 ppm 群のみにみられた。脳重量の減少が雌の7000 ppm 群でみられたが、対体重比に有意差はみられなかった。

肉眼病理検査：投与終了後に全動物について剖検を行った。

性別:		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	100	400	1600	7000	0	100	400	1600	7000
肝臓	暗褐色化	0/10	0/10	0/10	3/10	↑5/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10

カイ二乗検定 ↑: P<0.05

表中の数値は所見を有する動物数 / 検査動物数

剖検では統計学的に有意な変化として、肝臓の暗褐色化が雄の7000 ppm 群に認められた。

病理組織学的検査：肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、下記組織について病理標本（ヘマトキシリン・エオジン染色）を作製し、鏡検した。なお、対照群と 7000 ppm 群は下記的全臓器を観察し、他の群は肝臓、腎臓、肺および肉眼病変部位を観察した。標的臓器（心臓、顎下腺、精巣）については低い用量群も観察した。

脳、下垂体、甲状腺、上皮小体（切片にみられた場合）、胸骨（骨髄）、大腿骨（骨髄）、胸腺、気管、肺（気管支）、心臓、大動脈、肝臓、胆嚢、脾臓、腎臓、膀胱、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、卵巣、子宮、膣、唾液腺（顎下腺、舌下腺、耳下腺）、食道、胃、十二指腸、脾臓、空腸、回腸、盲腸、結腸、腸間膜リンパ節、直腸、皮膚、乳腺（雌）、大腸筋、坐骨神経および肉眼病変部位

最終屠殺動物に認められた全所見を以下に示す。

性別:		雄					雌				
投与量 (ppm):		0	100	400	1600	7000	0	100	400	1600	7000
心臓	心筋の空胞化	0/10	0/0	0/0	0/10	↑8/10	0/10	0/0	0/0	0/10	2/10
脾臓	リンパ過形成	0/10	0/0	0/0	0/0	0/10	0/10	0/0	1/1	0/0	0/10
肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	0/10	0/10	0/10	↑4/10	↑10/10	0/10	0/10	0/10	↑4/10	↑10/10
	巣状壊死	0/10	0/10	1/10	1/10	↑10/10	0/10	0/10	0/10	2/10	↑10/10
	クーパー細胞黄色色素沈着	0/10	0/10	0/10	0/10	↑10/10	0/10	0/10	0/10	0/10	↑10/10
	核小体肥大	0/10	0/10	0/10	0/10	↑10/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	核内封入体	5/10	6/10	6/10	6/10	9/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	脂肪減少	0/10	0/10	1/10	3/10	↑6/10	3/10	2/10	4/10	4/10	4/10
	ヒトース	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10
顎下腺	分泌顆粒の減少	1/10	0/0	0/10	3/10	↑7/10	0/10	0/0	0/0	0/0	0/10
腎臓	嚢胞	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10
卵巣	嚢胞	-	-	-	-	-	1/10	0/0	0/0	0/0	1/10
耳介・皮膚	皮膚炎	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
尾	皮膚炎	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0
精巣	間細胞過形成	0/10	0/0	0/0	0/10	↑10/10	-	-	-	-	-
後肢	潰瘍、皮膚炎	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0

カイ二乗検定 ↑: P < 0.05, ↑↑: P < 0.01

表中の数値は所見を有する動物数 / 検査動物数

肝臓において、小葉中心性肝細胞肥大が 1600 および 7000 ppm 群の雌雄で観察された。7000 ppm 群ではさらに核小体肥大、肝細胞脂肪滴減少、巣状壊死、黄色色素を食食したクーパー細胞出現が観察された。その他の臓器では、心臓の心筋空胞化が 7000 ppm 群の雌雄にみられ、雄では有意に増加した。精巣の間細胞過形成が 7000 ppm 群の雄の全例に観察された。顎下腺の分泌顆粒の減少が 7000 ppm 群の雄にみられた。

以上の結果からシフルフェナミド投与の影響として

7000 ppm 群の雌雄に総コレステロールおよび総タンパクの増加等の血液生化学的変化、肝臓重量の増加と小葉中心性肝細胞肥大等の組織変化、心臓の心筋空胞化、雄にヘマトクリットの低下、脾臓重量の増加（組織学的な異常は伴わない）、精巣の間細胞過形成、顎下腺の分泌顆粒の減少、雌に腹部膨満、尿中ケトン体の増加がみられた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-90日反復〉

1600 ppm 群では雌雄に肝臓重量の増加と小葉中心性肝細胞肥大、雌に A/G 比の低下がみられた。

400 ppm 群の雌に肝臓湿重量の増加がみられたが、組織学的な変化を伴わず、薬物摂取に対する適応反応の範囲内の変化と考えられた。

従って、本試験の条件下における無毒性量 (NOAEL) は、雌雄とも 400 ppm (雄:50.7 mg/kg/day、雌:70.8 mg/kg/day) と結論される。また、シフルフェナミドのマウスにおける毒性の標的臓器は、肝臓、心臓、脾臓、顎下腺および精巣と考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-90日反復〉

- 3) イヌを用いた飼料混入投与による90日間反復経口毒性試験 (資料No. 毒9)
試験機関: Huntingdon Life Sciences (イギリス)
[GLP 対応]
報告書作成年: 2000年

検体純度: 95.2%

被験動物: 純系ビーグル犬、1群雌雄各4匹、開始時約5ヶ月齢

試験期間: 3ヶ月間(1998年8月24日~1998年11月23-25日)

投与方法: 検体を0、150、500、1500 ppmの濃度で添加した飼料を1匹あたり1日400g給餌した。

投与量設定根拠:

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率: 一般状態および生死を1日2回観察した。詳細な検査を週1回実施し、詳細な観察を第1週目には毎日、第2週目から第4週目は週2回、第5週から第13週目は週1回実施した。

検体投与によると考えられる症状および死亡はみられなかった。

体重: 投与開始前4週間および投与期間終了まで週1回測定し、1週間の体重変化量を算出した。

1500 ppm群で統計学的に有意な体重増加抑制がみられた。

投与量 (ppm)		0	150	500	1500
平均体重 (kg)	雄	9.8	10.3 (105)	9.4 (96)	8.5 (87)
	雌	8.5	8.8 (104)	8.5 (100)	7.4 (87)
平均体重増加量 (kg)	雄	2.7	2.8 (104)	2.0 (74)	↓1.2 (44)
	雌	1.9	2.4 (126)	2.1 (111)	↓1.1 (58)

↓ $p \leq 0.05$ (Williams' test)

摂餌量: 全動物の摂餌量を毎日測定し、週あたりの摂餌量を計算した。

1500 ppm群の雌に統計学的に有意な摂餌量の減少がみられた。

投与量 (ppm)		0	150	500	1500
摂餌量 (g/week)	雄	2783	2728	2759	2800
	雌	2677	2734	2587	↓2241

↓: $p \leq 0.01$ (Williams' test)

検体摂取量：投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		150	500	1500
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	6.5	23.2	76.2
	雌	7.5	24.4	70.5

眼科的検査：投与開始前、投与 12 週目に全動物を検査した。

投与によると考えられる影響はみられなかった。

血液学検査：投与開始前、投与 6 および 13 週目に、各群雌雄 4 匹ずつを対象として、橈側皮静脈から採血した。投与期間中の採血は給餌前に行った。以下に示した項目の測定を行った。

赤血球容積 (PCV)、ヘモグロビン量 (Hb)、赤血球数 (RBC)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)、総白血球数、白血球百分比、血小板数、プロトロンビン時間、活性部分トロンボプラスチン時間

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

150 ppm 群には有意差がみられなかったため欄を設けなかった。

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

性別	雄				雌			
	500		1500		500		1500	
投与量 (ppm)								
検査時期 (週)	6	13	6	13	6	13	6	13
赤血球容積			↑ 112					
白血球百分比							↓ 81	
好中球	↓ 78		↓ 72	↓ 66			↓ 72	
リンパ球			↑ 133					
好酸球								↓ 49
好塩基球			↑ 250					
プロトロンビン時間							↓ 74	↓ 73
APTT							↑ 127	↑ 118
							↑ 131	

Williams' \uparrow ↓: $p < 0.05$

雌で APTT がやや延長し、検体投与による影響であると考えられた。

6 週目および 13 週目に 1500ppm で対照と比較してプロトロンビン時間の短縮がみられたが、値としては投与開始前と同等であり、これは対照群の 2 匹が平均プロトロンビン時間より長かったことによるもので、検体投与による影響とは考えられなかった。

その他の対照に比較して有意差のあった項目については、軽度であるか程度に投与量相関がないことから、毒性学的意義はないと考えられる。

生化学検査：投与開始前、投与 6 および 13 週目に、各群雌雄 4 匹ずつを対象として、橈側皮静脈から採血した。投与期間中の採血は給餌前に行った。以下の項目の測定を行った。

グルコース、総タンパク、アルブミン、A/G 比、BUN、クレアチニン、ALP、GPT、GOT、 γ -GTP、クレアチンホスホキナーゼ、総ビリルビン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、無機リン、塩素、マグネシウム、総コレステロール、トリグリセリド

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。
150 ppm 群には有意差がみられなかったため欄を設けなかった。

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

性別	雄				雌			
	500		1500		500		1500	
投与量(ppm)	500		1500		500		1500	
検査時期(週)	6	13	6	13	6	13	6	13
グルコース	↓96		↓92					
総タンパク							↑106	
A/G比							↓85	↓86
BUN		↑130	↑150	↑130				↑133
ALP			↑244	↑370		↑164	↑302	↑431
GPT			↓75					
γ-GTP							↑133	
カリウム			↑128	↑117	↑113		↑118	↑112
カルシウム				↓92	↓96		↓95	
マグネシウム		↑115						↑123
総コレステロール		↑129		↑125			↑131	↑134

Williams' test ↑↓:p<0.05, ↑ ↓:p<0.01, ↑:p<0.001

Student's t test ^:p<0.05

以下の変化が投与による影響と考えられた。

アルカリホスファターゼ活性の増加が、6週目に1500ppm群の雌雄にみられ、13週目には1500ppm群の雌雄および500ppm群の雌にみられた。

BUNの増加が、6週目に1500ppm群の雄にみられ、13週目には1500ppm群の雌雄および500ppm群の雄にみられた。

総コレステロールの増加が、6週目に1500ppm群の雌にみられ、13週目には1500ppm群の雌雄および500ppm群の雄にみられた。

カリウムの増加が、6週目に1500ppm群の雌雄および500ppm群の雌にみられ、13週目には1500ppm群の雌雄にみられた。

その他の対照に比較して有意差のあった項目については、軽度であるか程度に投与量相関がないことから、毒性学的意義はないと考えられる。

尿検査 ; 投与開始前、投与5および12週目に、各群雌雄4匹ずつを対象として、約5時間の給水を制限した後、約16時間にわたって尿を採取した。以下の項目の測定を行った。

外観、尿量、pH、比重、タンパク、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、血色素、ウロビリノーゲン、沈渣

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-90日反復〉

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

性別	雄						雌					
	150		500		1500		150		500		1500	
検査時期(週)	5	12	5	12	5	12	5	12	5	12	5	12
尿量						↑232				↓92		
比重		▼▼99			↓99	▼▼99						

Williams' test ↑↓:p<0.05, ↑ 0:p<0.01, ↑↓:p<0.001

Student's t test ▼▼:p<0.01

尿量の増加が、5週目(有意差なし)および12週目に1500ppm群の雄にみられ、投与による影響と考えられる。

比重については、軽度で投与量相関もないことから、毒性学的意義はないと考えられる。

臓器重量； 投与期間終了時に全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、肝臓、精巣、脳、卵巣、胸腺、精巣上体、前立腺、甲状腺(上皮小体を含む)、心臓、脾臓、子宮(頸管を含む)、腎臓

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

性別	雄						雌					
	13						13					
検査時期(週)	13						13					
投与量(ppm)	150		500		1500		150		500		1500	
脳	対体重比				↑127							
心臓	対体重比										↑116	
肝臓	湿重量						↑121		↑122		↑116	
	対体重比				↑116		↑126		↑114		↑136	
腎臓	対体重比						↑112		↑112		↑112	
甲状腺	対体重比				↑140							

Williams' test ↑:p<0.05, ↑:p<0.01

脳の対体重比の増加が雄の1500ppm群にみられたが、湿重量が対照と同程度であること、また脳重量は体重とともに変化しないことから、投与による影響とは考えられない。

心臓の対体重比の増加が雌の1500ppm群にみられたが、いずれの動物にも病理組織学的異常はなく、投与による影響としては毒性学的に重要な変化ではないと考えられる。

肝臓の湿重量増加が雌の全投与群にみられ、対体重比の増加が雄の500ppmおよび1500ppm、そして雌の全群にみられた。雌の150ppmにおける増加は、病理組織変化を伴っていないことから、毒性学的意義はないと考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-90日反復〉

腎臓の対体重比の増加が雌の全群にみられたが、軽度で投与量相関もないことから、毒性学的意義はないと考えられる。

甲状腺の対体重比の増加が雄の 1500ppm 群にみられたが、いずれの動物にも病理組織学的異常はなく、毒性学的に重要な変化ではないと考えられる。

肉眼病理検査;投与期間終了時に全生存動物を対象として行った。

対照群および投与群において認められた変化を以下の表に示す。

表中の数値は匹数;空欄は所見なしを示す

性別		雄				雌			
検査時期(週)		13				13			
投与量(ppm)		0	150	500	1500	0	150	500	1500
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
脳	水頭症					1	1		
肺	淡色の胸膜下部分				1				
	濃色の胸膜下部分	1							
	隆起胸膜下部分			1	1				
	褐変化				1				
心臓	房室弁の赤色部分								1
	シスト			1					
肝臓	淡色の被膜下部分			1	1		1		2
	淡色化				2				1
	小葉構造の明瞭化				1				
	赤色部分				1				
胆嚢	胆汁を含む黒色部分			1					1
脾臓	大きい					1			
	白色の被膜下部分			1					
	被膜の肥厚部分								1
十二指腸	鬱血								1
空腸	出血陥凹部								1
盲腸	重積嵌頓	1							
	堅い	1							
	鬱血	1							
精巣上体	小型	1				-	-	-	-
	変形	1				-	-	-	-
	尾部損失	1				-	-	-	-
大腿骨	陥凹部							1	

いずれの所見の発生と分布もバックグラウンドの範囲内と考えられ、投与による影響ではないと考えられる。

組織病理学的検査;肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織についてヘマトキシリン・エオシン染色標本を作製し、鏡検した。

副腎、心臓、坐骨神経、消化管〔食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸〕、腎臓、骨格筋(大腿)、肝臓、脊髄(頸部)、肺(気管)、脾臓、リンパ節(下顎、腸間膜および腫瘤領域)、胸骨、精巣、大動脈(胸部)、乳腺、胸腺、脳(大脳、小脳、中脳、延髄)、卵巣、甲状腺(および上皮小体)、睪丸、気管、精巣上体、下垂体、膀胱、眼、前立腺、子宮(および頸管)、大腿骨と関節、唾液腺(下顎)、胆嚢

認められた全ての病変を以下の表に示す。

表中の数値は匹数;空欄は所見なしを示す

性別		雄				雌			
検査時期(週)		13				13			
投与量(ppm)		0	150	500	1500	0	150	500	1500
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
肺	肺炎							1	
	血管周囲の炎症性浸潤	1			1			1	
	肺胞マクロファージの集簇				2				
	多型核白血球を伴う肺炎		1						
	胸膜下肺胞中隔線維化				1				
	胸膜下肺胞内水腫	1							
	胸膜下リンパ管拡張			1					
心臓	左房室弁の血管拡張								1
	左房室弁の血液シスト			1					
胸腺	退縮/萎縮	1	1	1	3	1	1	1	2
腸管膜リンパ節	被膜部の炎症性細胞/多型核白血球			1					1
脾臓	被膜の線維化					1			
	被膜の炎症			1					
肝臓	実質に炎症細胞集	3	2	2	1	1	1	2	3
	肝細胞壊死-単細胞性								1
	肥大して微細空胞を有する肝細胞(門脈周辺部・中間部)				1				1
	肝細胞変性(小葉中心部)				1				
	微細空胞を有する肝細胞が散在散在				1				
	肥大して微細空胞を有する肝細胞(被膜下)			1	1				2
	被膜の線維化								
	ジブノイド細胞の色素沈着								1
脾臓	巣状内分泌細胞管嚢、外分泌細胞萎縮/空染変性			1	2		1		

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体-90日反復>

性別		雄				雌			
検査時期(週)		13				13			
投与量(ppm)		0	150	500	1500	0	150	500	1500
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
腎臓	皮質部好塩基性尿細管	2		1	1	1	1	2	1
	皮質部尿細管空胞	3	2	2	1	4	3	3	3
	乳頭尿路上皮過形成	2	1		1	3	1	1	1
	皮質部線維化		1		1			1	
	血管周囲の炎症細胞				1		1		
	間質の炎症性細胞					1			
	乳頭の石灰沈着		1						
膀胱	移行上皮細胞過形成					1	1		
子宮	内膜と筋層の幅の減少	-	-	-	-				2
頸管	間質減少による頸管径の縮小	-	-	-	-				2
卵巣	黄体なし	-	-	-	-	4	4	4	3
	中皮増殖	-	-	-	-	1			1
	卵胞発育停止	-	-	-	-				1
前立腺	前立腺尿路上皮下炎症性細胞	2				-	-	-	-
	腺胞発育遅延		1		1	-	-	-	-
精巣上体	精子数減少		1		3	-	-	-	-
	精細管内異常精子細胞	1	3	2	4	-	-	-	-
	間質性炎症細胞	1	1			-	-	-	-
	精子性肉芽腫	1				-	-	-	-
甲状腺	C細胞過形成		2	1				1	1
	異形性細胞				1				
上皮小体	シスト		2					1	1
副腎	球状帯内空胞	2	1	2	1	4	1	2	2
	束状帯内空胞								1
下垂体	前葉減少シスト	1				1			
	中葉減少シスト	1	2	2	3	1	1	2	
	前葉シスト		3	1	2	1		1	
	中葉シスト		1						
十二指腸	残屑を有する拡張した腸腺ある膨張した腸腺	2		1	2				1
	粘膜下嚢血								1
	空腸	表層の嚢血/線網							
盲腸	筋層肥大	1							
	粘膜の嚢血と肥厚	1							
直腸	粘膜下炎症性細胞浸潤		1						
乳腺部分	毛嚢炎	1			1				
脳	大脳皮質末丘芽神経細胞の空胞				3				↑4
	大脳皮質表層の空胞				3				↑4
	大脳白質の空胞				2				↑4
	中脳神経細胞の集状空胞								1
	傾斜室拡張					1	1		

Fisher's Exact test ↑: p<0.05

以下の変化が投与による影響と考えられた。

脳；空胞化が 1500 ppm 群の脳と視床に主にみられた。

肝臓；500 および 1500 ppm 群に肝細胞の肥大および微細な空胞がみられた。Oil Red 'O' 染色により空胞内容物が脂肪であることを確認した。

胸腺；対照群を含む各投与群の雌雄に軽度の退縮／萎縮がみられたが、1500 ppm 群では発生率が増加した。

以下に示す生殖器官に変化がみられたが、動物が若齢であることと 1500 ppm 群で体重低下がみられたことから、これらの変化は直接的な毒性ではなく、成熟遅延によると考えられた。

精巣上体；1500 ppm では異常な精子細胞数の増加および精子数の減少がみられた。

精巣；異常はみられなかった。

前立腺；軽度の腺房発育抑制が 150 および 1500 ppm 群でそれぞれ 1 例みられた。

卵巣；卵胞の発育停止が 1500 ppm 群で 1 例みられた。

子宮／頸管；子宮筋層／子宮内膜の幅と頸管の直径の減少が 1500 ppm 群で 1 例みられた。

その他すべての所見は、研究所で飼育しているビーグル犬のこの月齢で見られる背景の範囲内であり、毒性学的意義はないと考えられる。

500 ppm でみられた肝細胞の肥大および微細な空胞に基づき、シフルフェナミドのイヌに対する亜急性毒性の無毒性量 (NOAEL) は雌雄ともに 150 ppm (雄 6.5 mg/kg/day、雌 7.5 mg/kg/day) と考えられる。

申請者の考察：

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-90日反復〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット反復経皮〉

⑩ 28日間反復経皮投与毒性試験

(資料 No. 毒 10)

ラットを用いた4週間の経皮毒性試験

試験機関: Huntingdon Life Sciences (イギリス)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2000年

検体純度 :

試験動物 : Crj: SD ラット、1群雌雄各5匹、開始時約6週齢

試験期間 : 28日間(1999年6月7日~1999年7月5日)

投与方法 : 検体は0.01% Tween80を含む5%アラビアゴム水溶液に懸濁し、0、100、300、1000 mg/kg/day を皮膚に1日6~7時間毎日暴露した。

投与量設定根拠;

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態および生死を1日2回観察した。皮膚の塗布部位は毎回投与前、包帯を取る際に刺激性の有無を検査した。個々の動物の触診を含む詳細な身体検査は週1回行った。

試験期間中に死亡はみられず、検体投与によると考えられる症状もみられなかった。

体重 ; 投与開始日とその後は週1回測定し、解剖直前にも測定した。

投与による体重への影響はみられなかった。

性別	雄				雌			
	0	100	300	1000	0	100	300	1000
投与量 (mg/kg/day)								
平均体重 (g)	291	294	276	275	208	215	192	208

摂餌量 ; 全動物の週あたりの摂餌量を毎週求めた。摂餌効率も週毎に計算した。

投与による摂餌量、摂餌効率への影響はみられなかった。

眼科的検査; 投与開始前は全動物を、投与4週目には対照群と高用量群の動物を検査した。

投与によると考えられる影響はみられなかった。

血液学検査; 投与4週目に、全動物を対象として、眼窩静脈叢から採血した。採血前に動物を一晩絶食し、投与前に採血した。以下に示した項目の測定を行った。なお、*印の項目は動物を絶食せずに、解剖前に採血したサンプルを用いた。

赤血球容積(PCV)、ヘモグロビン量(Hb)、赤血球数(RBC)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、総白血球数、白血球百分比、血小板数、プロトロンビン時間*(PT)、活性部分トロンボプラスチン時間*

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット回復経皮〉

性別	雄			雌			
	投与量 (mg/kg/day)	100	300	1000	100	300	1000
MCHC		↓99					
PT						↓93	

Student's t-検定 ↓: P < 0.05

表中の数値は群平均値の対照群に対する変動率 (%)

投与によると考えられる影響はみられなかった。

生化学検査; 投与 4 週目に、全動物を対象として、眼窩静脈叢から採血した。採血前に動物を一晚絶食し、投与前に採血した。以下に示した項目の測定を行った。

グルコース、総タンパク、アルブミン、A/G 比、BUN、クレアチニン、ALP、GPT、GOT、γ-GTP、クレアチンホスフォキナーゼ、総ビリルビン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、無機リン、塩素、総コレステロール、トリグリセリド

性別	雄			雌			
	投与量 (mg/kg/day)	100	300	1000	100	300	1000
γ-GTP		0	↑1	0	1	0	1
トリグリセリド			↑146				
カリウム		↑108	↑111		↑114		
塩素		↑102					
カルシウム			↓97				
A/G比						↑106	↑107

Student's t-検定 ↑ ↓: P < 0.05, ↑ ↓: P < 0.05

γ-GTPの値のみ平均値で示した (対照群の値は雄は0、雌は1 U/L)

表中の数値は群平均値の対照群に対する変動率 (%)

対照と比べて有意差が散見されたが、いずれ軽微な変化であり、片性のみでの変化であったり、投与量との関連を欠いていた。投与によると考えられる影響はみられなかった。

尿検査 ; 投与 3 週目に、全動物を対象として、約 1.5 時間の給水を制限した後代謝ケージに入れ、約 15 時間にわたって尿を採取した。以下の項目の測定を行った。

外観、尿量、pH、比重、タンパク、グルコース、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、血液、沈渣

性別	雄			雌			
	投与量 (mg/kg/day)	100	300	1000	100	300	1000
尿量						↓59	

Student's t-検定 ↓: P < 0.05

表中の数値は群平均値の対照群に対する変動率 (%)

1000 mg/kg/day の雄では pH が若干高く、比重が低かった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット反復経皮〉

臓器重量； 投与期間終了時に全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、腎臓、肝臓、精巣

何れの臓器にも統計学的な有意差は認められず、投与によると考えられる影響はみられなかった。

肉眼病理検査；投与期間終了時に全生存動物を対象として行った。

対照群および投与群において認められた変化を以下の表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/day)		0	100	300	1000	0	100	300	1000
検査動物数		5	5	5	5	5	5	5	5
腎臓	嚢胞状水腎症	1						1	
精巣	小型、形の異常			1					
精巣上部	組織塊				1				
	小型			1					
眼球	突出						1		
顎下リンパ	暗色						1		1
涙腺	明瞭ではない						1		
胃腸管	内容物の異常	1							
筋骨格	変形						1		
皮膚	擦傷、肥厚			1					
胸腺	変色領域				1			1	
子宮	液体で拡張					1	2	2	1

表中の数値は匹数；空欄は所見なしを示す

投与による変化は認められなかった。

組織病理学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織についてヘマトキシリン・エオシン染色標本を作製し、鏡検した。

副腎、塗布部位、気管支、心臓、腎臓、肝臓、肺、皮膚、脾臓、精巣

次の臓器は固定液に保管した。

大動脈(胸部)、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上部、眼球、大腿骨(両側後肢)、頭部(鼻腔、副鼻腔、鼻咽腔を含む)、回腸、空腸、涙腺、リンパ節(下顎、腸間膜)、乳腺部、食道、卵巣、脾臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経、精囊、骨格筋(大腿)、脊髄(頸部)、胸骨、胃、胸腺、甲状腺(上皮小体)、気管、膀胱、子宮(頸管)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット反復経皮〉

認められた全ての病変を以下の表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/day)		0	100	300	1000	0	100	300	1000
検査動物数		5	5	5	5	5	5	5	5
副腎 腎臓	皮質の脂肪性空胞	1/5	0/0	0/0	0/5	0/5	0/0	0/0	0/5
	好塩基性尿細管	3/5	2/5	3/5	1/5	0/5	1/5	0/5	1/5
	炎症細胞浸潤、間質	2/5	2/5	2/5	2/5	0/5	1/5	0/5	1/5
	皮質管状嚢胞	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
	皮質嚢胞	1/5	1/5	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5
	皮質巣状線維化	0/5	2/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5
	髓質嚢胞	0/5	0/5	1/5	0/5	1/5	1/5	1/5	0/5
	皮髄境界石灰化	0/5	0/5	0/5	0/5	2/5	1/5	1/5	2/5
	乳頭石灰化	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
	水腎症	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	1/5	0/5
肝臓	類洞内白血球集簇	0/5	1/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
	脂肪性空胞、 中間帯肝細胞	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5
	炎症性浸潤を伴う 巣状壊死	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	0/5
肺	肺胞出血	0/5	0/5	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5
皮膚	潰瘍	0/5	0/0	0/0	0/5	1/5	0/0	0/0	0/5
	棘細胞症	0/5	0/0	0/0	0/5	1/5	0/0	0/0	0/5
精巣	性上皮の変性	0/5	0/0	1/1	1/5	-	-	-	-
精巣上体	精液嚢	0/0	0/0	0/1	1/1	-	-	-	-
眼球	出血	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0
顎下リンパ	洞内赤血球、 赤血球貪食	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0
筋骨格	出血	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0
胸腺	出血	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/1	0/0
子宮	拡張	-	-	-	-	1/1	2/2	2/2	1/1

表中の数値は所見を有する動物数 / 検査動物数

投与による変化は認められなかった。

以上のように、いずれの検査項目においても投与と関連した変化は認められなかったことから、シフルフェナミドのラットに対する 4 週間の経皮吸収毒性の無毒性量 (NOAEL) は少なくとも 1000 mg/kg/day と考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット反復吸入〉

⑩ 90日間反復吸入毒性試験

試験未実施

省略理由:

「農薬の登録申請に係る試験成績について」の運用について

4. 試験成績の提出除外について

(2) 毒性に関する試験成績について

⑩90日間反復吸入毒性試験成績について

イ. 急性吸入毒性試験等の結果から、強い吸入毒性等を有するおそれがないと認められるため。

急性吸入毒性試験の結果から、強い吸入毒性を有する恐れがないと認められたため。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット反復神経〉

⑫ 反復経口投与神経毒性試験

ラットを用いた13週間の反復投与神経毒性試験

(資料 No. 毒11)

試験機関: Huntingdon Life Sciences (イギリス)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2001年

検体純度 :

試験動物 : Crj: SD ラット、1群雌雄各10匹、開始時約6週齢

試験期間 : 13週間 (2000年10月16日~2001年1月18日)

投与方法 : 検体は0、200、1000、5000 ppm の濃度で飼料に混入し、13週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

投与量設定根拠:

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率: 一般状態および生死を1日2回観察した。個々の動物の触診を含む詳細な身体検査は週1回行った。更なる観察は、神経行動スクリーニングの一部として行った。

動物の外観および行動は投与の影響を受けなかった。試験期間中に5000 ppm 群の雄の一例を屠殺した。病理組織検査ではこの動物に悪性リンパ腫が認められた。本所見は若い動物では珍しいが、投与に関連しているとは考えられない。

体重 : 検疫中と投与開始日に、その後は週1回測定し、解剖直前にも測定した。更なる測定は神経毒性スクリーニングの一部として行った。

5000 ppm 群の雌雄では投与の最初の週における体重増加量が対照に比べて有意に低かった。期間を通しての体重増加量 (0-13週) は対照の増加量に比べて同群の雄では91%、雌では82%であった。

投与量 (ppm)		0	200	1000	5000
体重増加量 (g) 0-1週	雄	55 (100)	52 (95)	50 (91)	37 (67) ↓
	雌	24 (100)	24 (100)	26 (108)	11 (46) ↓
体重増加量 (g) 0-13週	雄	342 (100)	354 (104)	336 (98)	310 (91)
	雌	145 (100)	146 (101)	154 (106)	119 (82) ↓

カッコ内の数値は対照群に対する変動率 (%), 多重比較法 (Dunnett) ↓: P < 0.05, ↓↓: P < 0.01

摂餌量 : 全動物の週あたりの摂餌量を検疫中と、その後は毎週求めた。摂餌効率も週毎に計算した。

投与による摂餌量への影響はみられなかった。摂餌効率は5000 ppm 群の雌雄で1週目に低値であり、期間を通しての摂餌効率も若干低値であった。

検体摂取量 : 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		200	1000	5000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	18	88	453
	雌	21	98	572

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット反復神経〉

眼科的検査; 投与開始前は全動物を、投与 13 週目には対照と高用量群の全生存動物を検査した。

投与によると考えられる影響はみられなかった。

機能観察バッテリー; 投与開始前および 1, 2, 4, 8 および 12 週に、全生存動物を以下のように検査した。観察者は動物がどの実験群に属するか知ることのないようにした。

ホームケージ内での観察; 痙攣、振顫、拳縮、眼瞼閉鎖、体位、自発性発声

ハンドリング時の観察; ケージからの取り出し時の容易さ、眼球突出、毛の質感、立毛、ハンドリング時の反応、流涎/流涙、発声

アリーナでの観察; 活動の回数、覚醒、痙攣、振顫、拳縮、脱糞回数、歩行、身繕い、眼瞼の閉鎖、体位、立ち上がり回数、排尿

触診; 接近に対する反応、体温、体重、握力 (前肢、後肢)、着地時の四肢の広がり、瞳孔反射、正向反射、聴覚驚愕反射、尾を挟んだ際の反応、接触に対する反応

運動活性; 自動装置で、個々の動物の活動を 1 時間計測

神経毒性を示す動物はみられなかった。

臓器重量; 投与期間終了時に全生存動物を対象として脳重量を測定した。動物の屠殺にはバルビツール酸塩の腹腔内過剰投与によった。グルタルアルデヒド; パラホルムアルデヒド固定液を大動脈から還流した。

脳の絶対重量はシフルフェナミドの投与で悪影響を受けなかった。

肉眼病理検査および脳の解剖学的計測; 投与期間終了時に全生存動物を対象として行った。脳の計測は大脳半球の吻側部と小脳の最尾側までの長さ、および大脳半球の最も幅の広い部分の幅を測定した。

投与による肉眼所見はみられず、大脳半球について行った解剖学的計測の結果は対照と投与動物で同様であった。

病理組織学的検査; 対照および高用量群の内、各性 5 匹および途中屠殺動物の下記組織をパラフィンワックスに包埋し、4-5 μ m に薄切し、ヘマトキシリン・エオシン染色標本を作製し、鏡検した。坐骨神経と脛骨神経は樹脂包埋も行い、約 2 μ m に薄切し、トルイジンブルーで染色し、鏡検した。

脳 (3 切片)、背根線維、背根神経節、眼球、視神経、坐骨神経、骨格筋、脊髓、脛骨神経、腹根線維

投与と関連すると考えられる顕微鏡所見はなかった。

シフルフェナミドを CD ラットに 13 週間、飼料中濃度で 5000 ppm まで投与しても神経毒性作用は起こさないと結論される。本実験条件下において 1000 ppm (雄で 88 mg/kg/day、雌で 98 mg/kg/day) では何ら毒性が認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット反復神経〉

⑬ 28日間反復経口遅発性神経毒性試験

試験未実施

省略理由：

「農薬の登録申請に係る試験成績について」の運用について

4. 試験成績の提出除外について

(2) 毒性に関する試験成績について

⑬28日間反復経口遅発性神経毒性試験成績について

反復経口投与神経毒性試験および急性毒性試験等の結果から、急性遅発性神経毒性試験成績を提出する必要がないと認められるため。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-イヌ優毒〉

⑭ 1年間反復経口投与毒性

1) 犬を用いた52週間の反復混餌投与試験

(資料 No. 毒12)

試験機関: Huntingdon Life Sciences (イギリス)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2000年

検体純度:

被験動物: 純系ビーグル犬、1群雌雄各4匹、開始時約6~7ヶ月齢

試験期間: 12ヶ月間(1999年2月17日~2000年2月16-17日)

投与方法: 検体を0、30、120、480 ppmの濃度で添加した飼料を1匹あたり1日400g給餌した。

投与量設定根拠:

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率: 一般状態および生死を1日2回観察した。詳細な検査を週1回実施し、詳細な観察を第1週目には毎日、第2週目から第4週目は週2回、第5週から第13週目は週1回、第14週目以降は2週間に1回実施した。

検体投与によると考えられる症状および死亡はみられなかった。

体重: 投与開始前4週間および投与期間終了まで週1回測定し、1週間の体重変化量を算出した。

検体投与によると考えられる摂餌量への影響はみられなかった。

投与量 (ppm)		0	30	120	480
平均体重 (kg)	雄	12.2	11.6 (95)	11.6 (95)	11.7 (96)
	雌	10.9	11.8 (108)	11.4 (105)	11.5 (106)

()内の数値は対照群に対する変動率

摂餌量: 全動物の摂餌量を毎日測定し、週あたりの摂餌量を計算した。

検体投与によると考えられる摂餌量への影響はみられなかった。

検体摂取量: 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		30	120	480
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.04	4.14	17.29
	雌	1.08	4.41	17.32

眼科学的検査：投与開始前、投与 51 週目に全動物を検査した。

投与によると考えられる影響はみられなかった。

神経学的検査：投与開始前、投与 13、26、39 および 52 週目に、投与用飼料を与えた後に実施した。検査は以下に示した項目について行った。

脳神経反応：首振り、顔面筋、咀嚼筋、まばたき反射、瞳孔の対称性、瞳孔反射、視点、斜視、異常眼球振盪、角膜反射、眼瞼反射、耳介運動、人中の位置、口唇の合わせ目、閉顎、開顎抵抗、舌、嘔吐反射

体節脊髄反射：筋調、左側および右側膝蓋骨、左側および右側三頭筋、左側および右側の前側および後側屈筋、交差伸筋、会陰

姿勢反応：立ち上がり、左側および右側胸部跳び直り、伸筋姿勢衝動、左側および右側腰部跳び直り、触覚性踏み直り、視覚性踏み直り、持続性頸反応、正向反応

一般観察：行動と歩行を含む生理的検査

投与によると考えられる影響はみられなかった。

血液学的検査：投与開始前、投与 13、26 および 52 週目に、すべての動物の橈側皮静脈または頸静脈から採血した。投与期間中の採血は給餌前に行った。以下に示した項目の測定を行った。

赤血球容積、ヘモグロビン量、赤血球数、網赤血球、赤血球平均恒数 (MCV、MCH、MCHC)、総白血球数および各構成細胞、血小板数、プロトロンビン時間、活性化トロンボプラスチン時間

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

性	投与量(ppm)	30			120			480		
	検査時期(週)	13	26	52	13	26	52	13	26	52
雄	MCV*									↓90
	網赤血球の割合*				↑233					
	単球*	↓58						↓68		
雌	MCV*							↑114		
	ヘモグロビン量							↑112		
	MCH*							↓99		
	好中球*							↓73		

↑↓: p<0.05, ↓: p<0.01, w: Williams' test, s: Student's t test

13 週目の雌の 480ppm で MCV とヘモグロビン量の増加および MCH に若干の低下がみられたが、これは 1 匹の雌によるもので、26 週目および 52 週目にこの所見はみられず、検体投与による影響とは考えられなかった。

52 週目の雄の 480ppm で MCV に統計学的有意差がみられたが、再測定の結果は正常値であったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

生化学検査：投与開始前、投与 13、26 および 52 週目に、各群雌雄 4 匹ずつを対象として、橈側皮静脈から採血した。投与期間中の採血は給餌前に行った。以下の項目の測定を行った。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体-イヌ慢毒>

ALP、GPT、GOT、 γ -GTP、クレアチンホスホキナーゼ (CPK)、総ビリルビン、尿素、BUN、クレアチニン、グルコース、総コレステロール、トリグリセリド、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、マグネシウム、総タンパク、アルブミン、A/G 比

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

性	投与量(ppm)	30			120			480					
		検査時期(週)			13	26	52	13	26	52	13	26	52
雌	ALP												
	γ -GTP												
	塩素												
	リン												
	マグネシウム												
	A/G												
雄	ALP												
	γ -GTP												
	CPK												
	ナトリウム												
	マグネシウム												

Williams' test \uparrow ↓:p<0.05, \uparrow \downarrow :p<0.01

Student's t test \blacktriangle :p<0.01

アルカリホスファターゼ活性の増加が、13週目に480ppm群の雌雄にみられ、26週目に120ppm群の雄および480ppm群の雌雄にみられ、52週目には480ppm群の雌雄にみられた。これらは投与に関連した変化と考えられるが、病理組織変化を伴っていないことから、その毒性学的意義は小さいと考えられる。

γ -GTP活性の増加については、雌雄あるいは検査時期の間に一貫性がなく、投与量相関性がみられないことから、偶発であり毒性学的意義はないと考えられる。

CPK活性の低下については、検査時期間で変動し、雄にはみられないことから、偶発であり投与による影響ではないと考えられる。

その他の対照に比較して有意差のあった項目については、軽度であるか程度に投与量相関がないことから、毒性学的意義はないと考えられる。

尿検査 ; 投与開始前、投与12、25および51週目に、各群雌雄4匹ずつを対象として、約5時間の給水を制限した後、約16時間にわたって尿を採取した。以下の項目の測定を行った。

外観、尿量、pH、比重、タンパク、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、血色素、ウロビリノーゲン、沈渣

以上の検査項目について、投与によると考えられる対照群との差はみられなかった。

臓器重量 ; 投与期間終了時に全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、肝臓、精巣、脳、卵巣、胸腺、精巣上体、前立腺、甲状腺(上皮小体を含む)、心臓、脾臓、子宮(頸管を含む)、腎臓

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-イヌ慢毒〉

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

性別	雄			雌		
検査時期(週)	52			52		
投与量(ppm)	30	120	480	30	120	480
子宮(頸管)	湿重量	-	-	-	↑134	-
精巣	対体重比	↑142	-	-	-	-

Dunnett's test ↑: p≤0.05, ♂: p≤0.01

統計学的に有意であったものを含めて、対照に対して差のあった項目については、軽度であるか程度に投与量相関がないことから、毒性学的意義はないと考えられる。

肉眼病理検査;投与期間終了時に全生存動物を対象として行った。

対照群および投与群において認められた変化を以下の表に示す。

表中の数値は匹数;空欄は所見なしを示す

性別	雄				雌			
検査時期(週)	52				52			
投与量(ppm)	0	30	120	480	0	30	120	480
検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
脳	脳室拡張		1					
肺	不完全虚脱	1						
	退色域		1	1		3		
	鬱血							1
心臓	出血部位		1	1		1		
	血液シスト						1	
肝臓	被膜の肥厚							1
	退色域							1
	隆起域						1	
胆嚢	異常内容物		1	1		2	1	1
	暗色域							1
脾臓	被膜の肥厚							1
	シスト					1		1
	退色域							1
十二指腸	鬱血					1		
回腸	鬱血			1				
盲腸	鬱血			1			1	1
大腸	鬱血					1		
胸腺	小型		1			1		
腸間膜リンパ	鬱血							1
上皮小体	不明瞭	1						
副腎	拡張						1	
食道	退色		1		1			
胃	鬱血	1				1	1	1
膀胱	鬱血域							1
	隆起域				1			
卵巣	隆起域	-	-	-	-			1
脂肪組織	小脾							1
皮下組織	シスト					1		

いずれの所見の発生と分布もバックグラウンドの範囲内と考えられ、投与による影響ではないと考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-イヌ慢毒〉

組織病理学的検査:以下の組織についてヘマトキシリン・エオシン染色標本を作製し、鏡検した。

副腎、心臓、坐骨神経、消化管〔食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸〕、腎臓、骨格筋(大腿)、肝臓、脊髄(頸部)、肺(気管)、リンパ節(下顎、腸間膜および腫瘍領域)、脾臓、胸骨、大動脈(胸部)、乳房、精巣、脳(大脳、小脳、中脳、延髄)、卵巣、胸腺、脾臓、甲状腺(および上皮小体)、精巣上体、下垂体、気管、眼、前立腺、膀胱、大腿骨と関節、唾液腺(顎下)、子宮(および頸管)、胆嚢

認められた全ての病変を以下の表に示す。

表中の数値は匹数;空欄は所見なしを示す

性別		雄				雌			
検査時期(週)		52				52			
投与量(ppm)		0	30	120	480	0	30	120	480
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
副腎	巣状空胞化-球状体周辺	2	2		2	2	2	1	2
	巣状空胞化-束状帯	2	2	3	2	2	3	2	4
	髓外造血巣			1					
	びまん性皮質部肥大							1	2
脳	側脳室拡張			1					
盲腸	粘膜鬱血			1				1	1
	粘膜炎症性細胞								1
結腸	粘膜鬱血						1		
十二指腸	粘膜鬱血			1			1		
精巣上体	間質炎症性細胞	1	2	1					
	上皮空胞変性			1	2				
心臓	血管拡張-動脈弁		1						
	末梢血管炎症-心外膜脂肪						1		
	出血/炎症変化-左心室心房						1		
	血液シスト-右心室心房弁						1		
回腸	粘膜鬱血			1					
空腸	腸腺拡張					1			
腎臓	皮質部尿細管上皮空胞化	2	2		1	4	4	3	3
	皮質部尿細管-褐色色素	2	1	2	2				1
	好塩基性尿細管	1	1			1	1		1
	間質炎症細胞巣			1					
	尿細管線維化				1				
	乳頭部-栄養失調性石灰化								1
	乳頭部移行上皮過形成							1	

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-イヌ優選〉

性別		雄				雌			
検査時期(週)		52				52			
投与量(ppm)		0	30	120	480	0	30	120	480
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
肝臓	実質性炎症細胞巣	1	2	3	3	3	2	3	2
	被膜の線維化/胆管過形成				1				
	被膜下部微細空胞化肝細胞				1		1		
	被膜の線維化				1				
	ジノソイド細胞色素沈着	0	1	1	0	1	1	1	1
リンパ節	赤血球貪食-顎下							1	1
	赤血球貪食-腸間膜						2		1
肺 気管支	肺胞泡沫マクロファージ	1					1		
	胸膜下肺胞マクロファージ凝集		1	1		2			
	肺胞中隔の胸膜下線維化			1		3			
	気管枝の扁平上皮化生				1				
	巣状類骨沈着							1	
乳腺	性周期と一致した変化	-	-	-	-	4	2	3	3
食道	粘膜下腺周囲の炎症細胞			1	1		1		
卵巣	黄体あり	-	-	-	-	4	1	2	2
	間質細胞空胞化、色素沈着	-	-	-	-	1	1		
上皮小体	シスト	1		2	1	1		1	1
下垂体	中葉微細シスト	3	3	2	2	1	2	3	1
	前葉シスト			1	2	1			1
	拡張ジノソイド						2		2
前立腺	前立腺尿路上皮下炎症細胞	1	1						
	間質性炎症細胞				1				
脾臓	被膜の線維化				1			1	
	被膜シスト							1	
胃	粘膜鬱血	1				1	1	1	
	粘膜の異栄養性石灰化				1				
	粘膜炎症性細胞		1					1	
精巣	成熟	3	3	4	4	-	-	-	-
胸腺	上皮シスト	1	1		1				1
	退縮/萎縮	1	2	1		1		1	1
甲状腺	巣状C細胞過形成	1	1	1	1	3	2		1
	異所性胸腺組織	1						1	
膀胱	上皮下血管鬱血				1				
	上皮下リンパ様小節								1
	移行上皮細胞過形成								1

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-イヌ慢毒〉

性別		雄				雌			
検査時期(週)		52				52			
投与量(ppm)		0	30	120	480	0	30	120	480
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
子宮頸管	扁平上皮過形成/過角化	-	-	-	-	1	1		
	子宮内膜腺シスト状過形成	-	-	-	-				1
子宮	子宮腔拡張	-	-	-	-				1
脂肪組織	小脾								1
皮下組織	ケラチンシスト						1		

120 および 480 ppm 群の雌の副腎にびまん性皮質部肥大がみられたが、直接的な毒性ではなく適応性変化と考えられた。また、対照群およびすべての投与群の雌の副腎束状帯に巣状空胞化がみられたが、対照群にもみられる所見の悪化と考えられ、直接的な毒性ではないと考えられた。

その他すべての所見は、研究所で飼育しているビーグル犬のこの月齢でみられる背景の範囲内であり、毒性学的意義はないと考えられる。

この試験において毒性を示唆する所見はないと考えられた。以上のことから、シフルフェナミドのイヌに対する慢性毒性の無毒性量 (NOAEL) は雌雄ともに 480 ppm (雄で 17.29 mg/kg/day、雌で 17.32 mg/kg/day) と考えられる。

申請者註:

申請者の考察:

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体イメージ〉