

農薬評価書

チフルザミド (第3版)

2019年6月
食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要約.....	8
I. 評価対象農薬の概要.....	9
1. 用途.....	9
2. 有効成分の一般名.....	9
3. 化学名.....	9
4. 分子式.....	9
5. 分子量.....	9
6. 構造式.....	9
7. 開発の経緯.....	9
II. 安全性に係る試験の概要.....	11
1. 動物体内運命試験.....	11
(1) ラット①.....	11
(2) ラット②.....	13
(3) ラット③.....	16
(4) ヤギ.....	17
(5) ニワトリ①.....	20
(6) ニワトリ②.....	20
2. 植物体内運命試験.....	22
(1) 水稻.....	22
(2) 小麦.....	23
(3) らっかせい.....	24
3. 土壌中運命試験.....	25
(1) 好氣的湛水土壌運命試験.....	25
(2) 好氣的土壌中運命試験.....	26
(3) 土壌表面光分解試験.....	27
(4) 土壌吸着試験.....	27
(5) 土壌吸脱着試験.....	27
4. 水中運命試験.....	28
(1) 加水分解試験（緩衝液及び自然水）.....	28
(2) 水中光分解試験.....	28
5. 土壌残留試験.....	29

6. 作物等残留試験	29
(1) 作物残留試験	29
(2) 乳汁移行試験	30
(3) 後作物残留試験	30
(4) 畜産物残留試験	30
(5) 魚介類における最大推定残留値	31
(6) 推定摂取量	31
7. 一般薬理試験	32
8. 急性毒性試験	33
(1) 急性毒性試験	33
(2) 急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）	34
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	34
10. 亜急性毒性試験	34
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）	34
(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）	35
(3) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）	36
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	37
(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）	37
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	37
(3) 18か月間発がん性試験（マウス）	38
12. 生殖発生毒性試験	39
(1) 2世代繁殖試験（ラット）	39
(2) 発生毒性試験（ラット）	40
(3) 発生毒性試験（ウサギ）	40
13. 遺伝毒性試験	41
14. その他の試験	42
(1) 肝細胞空胞化のメカニズム試験（ラット）	42
III. 食品健康影響評価	45
・別紙1：代謝物/分解物略称	50
・別紙2：検査値等略称	52
・別紙3：作物残留試験成績（国内）	54
・別紙4：作物残留試験成績（海外）	56
・別紙5：畜産物残留試験成績（泌乳牛）	57
・別紙6：畜産物残留試験成績（産卵鶏）	58
・別紙7：推定摂取量	59
・参照	60

＜審議の経緯＞

－第1版関係－

- 1997年 12月 22日 初回農薬登録
- 2010年 7月 5日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（魚介類）
- 2010年 8月 11日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0811 第7号）、関係書類の接受（参照1～53）
- 2010年 8月 19日 第344回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2010年 11月 12日 インポートトレランス設定の要請（高麗人参）
- 2010年 11月 15日 関係書類の接受（参照54～55）
- 2011年 3月 9日 第6回農薬専門調査会評価第一部会
- 2012年 2月 21日 追加資料受理（参照56～57）
- 2012年 6月 8日 第17回農薬専門調査会評価第一部会
- 2012年 7月 24日 第84回農薬専門調査会幹事会
- 2012年 8月 20日 第443回食品安全委員会（報告）
- 2012年 8月 21日 から9月19日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2012年 9月 26日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2012年 10月 1日 第448回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照58）
- 2014年 3月 10日 残留農薬基準告示（参照59）

－第2版関係－

- 2015年 6月 23日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：ばれいしょ、てんさい等）
- 2015年 8月 4日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0804 第3号）
- 2015年 8月 5日 関係書類の接受（参照60～62）
- 2015年 8月 18日 第573回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2015年 10月 29日 第50回農薬専門調査会評価第一部会
- 2015年 11月 18日 第129回農薬専門調査会幹事会
- 2015年 12月 8日 第587回食品安全委員会（報告）
- 2015年 12月 9日 から2016年1月7日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2016年 1月 20日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2016年 1月 26日 第592回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照64）
- 2017年 4月 11日 残留農薬基準告示（参照65）

－第3版関係－

- 2018年 6月 5日 農林水産省から厚生労働省へ畜産物への基準値設定依頼

- 2019年 3月 19日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0319 第3号）、関係書類の接受（参照 66～73）
- 2019年 3月 26日 第736回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2019年 5月 30日 第171回農薬専門調査会幹事会
- 2019年 6月 12日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2019年 6月 18日 第746回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常	村田容常
*：2009年7月9日から	*：2011年1月13日から	

(2017年1月6日まで)	(2018年7月1日から)
佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長）
山添 康（委員長代理）	山本茂貴（委員長代理）
熊谷 進	川西 徹
吉田 緑	吉田 緑
石井克枝	香西みどり
堀口逸子	堀口逸子
村田容常	吉田 充

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)		
納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田真理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨

太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
栗形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2014年3月31日まで)

・幹事会

納屋聖人 (座長)
西川秋佳* (座長代理)
三枝順三 (座長代理**)
赤池昭紀

上路雅子
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
山手丈至**
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)
松本清司 (座長代理)
泉 啓介

栗形麻樹子
腰岡政二
根岸友恵

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
浅野 哲

小野 敦
佐々木有
田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳* (座長)
長野嘉介 (座長代理*;
座長**)
山手丈至 (座長代理**)
井上 薫**

川口博明
代田眞理子
玉井郁巳

根本信雄
森田 健
與語靖洋

* : 2013年9月30日まで

** : 2013年10月1日から

(2016年3月31日まで)

・幹事会

西川秋佳 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
赤池昭紀
浅野 哲

小澤正吾
三枝順三
代田眞理子
永田 清

林 真
本間正充
松本清司
與語靖洋

上路雅子	長野嘉介	吉田 緑*
・評価第一部会		
上路雅子 (座長)	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀 (座長代理)	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		
・評価第二部会		
吉田 緑 (座長) *	腰岡政二	細川正清
松本清司 (座長代理)	佐藤 洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友恵	吉田 充
栗形麻樹子		
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	高木篤也	中山真義
納屋聖人 (座長代理)	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦
・評価第四部会		
西川秋佳 (座長)	佐々木有	本多一郎
長野嘉介 (座長代理)	代田眞理子	森田 健
井上 薫**	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

* : 2015年6月30日まで

** : 2015年9月30日まで

(2018年4月1日から)

・幹事会		
西川秋佳 (座長)	代田眞理子	本間正充
納屋聖人 (座長代理)	清家伸康	松本清司
赤池昭紀	中島美紀	森田 健
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
小野 敦	長野嘉介	
・評価第一部会		
浅野 哲 (座長)	篠原厚子	福井義浩
平塚 明 (座長代理)	清家伸康	藤本成明
堀本政夫 (座長代理)	豊田武士	森田 健
赤池昭紀	中塚敏夫	吉田 充*
石井雄二		
・評価第二部会		
松本清司 (座長)	栗形麻樹子	山手丈至
平林容子 (座長代理)	中島美紀	山本雅子
義澤克彦 (座長代理)	本多一郎	若栗 忍
小澤正吾	増村健一	渡邊栄喜

久野壽也

・評価第三部会

小野 敦（座長）

納屋聖人（座長代理）

美谷島克宏（座長代理）

太田敏博

腰岡政二

・評価第四部会

本間正充（座長）

長野嘉介（座長代理）

與語靖洋（座長代理）

乾 秀之

佐藤 洋

杉原数美

高木篤也

永田 清

加藤美紀

川口博明

代田眞理子

高橋祐次

中山真義

八田稔久

藤井咲子

安井 学

玉井郁巳

中島裕司

西川秋佳

根岸友恵

*：2018年6月30日まで

<第17回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿>

平塚 明

<第84回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤 正吾

林 真

<第171回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

三枝 順三

林 真

要 約

酸アミド系殺菌剤「チフルザミド」(CAS No.130000-40-7)について各種試験成績を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、動物体内運命試験(ヤギ及びニワトリ)、畜産物残留試験(ウシ及びニワトリ)の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(水稻、らっかせい等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、チフルザミド投与による影響は、主に肝臓(肝細胞空胞化等:ラット)、副腎(重量増加、副腎皮質空胞化:イヌ)、腎臓(尿細管拡張等)及び神経系(軸索及びミエリンの変性等:イヌ)に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物、畜産物及び魚介類中における暴露評価対象物質をチフルザミド(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の1.40 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.014 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、チフルザミドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験の25 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.25 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：チフルザミド

英名：thifluzamide (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：2',6'-ジブromo-2-メチル-4'-トリフルオロメトキシ-4-
トリフルオロメチル-1,3-チアゾール-5-カルボキサニリド

英名：2',6'-dibromo-2-methyl-4'-trifluoromethoxy-4-
trifluoromethyl-1,3-thiazole-5-carboxanilide

CAS (No.130000-40-7)

和名：N-[2,6-ジブromo-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチル-4-
(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド

英名：N-[2,6-dibromo-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2-methyl-4-
(trifluoromethyl)-5-thiazolecarboxamide

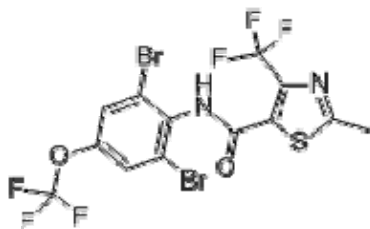
4. 分子式

$C_{13}H_6Br_2F_6N_2O_2S$

5. 分子量

528.1

6. 構造式



7. 開発の経緯

チフルザミドは、米国モンサント社によって開発された酸アミド系殺菌剤で、ミトコンドリア内コハク酸脱水素酵素を阻害することにより殺菌効果を示すと考えられている。

日本では 1997 年 12 月に初回農薬登録された。海外では中国、ブラジル等の国で登録されている。

今回、畜産物への基準値設定の要請がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、チフルザミドのチアゾール環 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[thi- ^{14}C] チフルザミド」という。）及び ^{13}C で標識したもの（以下「[thi- ^{13}C] チフルザミド」という。）、チフルザミドのフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe- ^{14}C] チフルザミド」という。）並びに[thi- ^{14}C] チフルザミド及び[phe- ^{14}C] チフルザミドを 1 : 1 で混合したもの（以下「[thi/phe- ^{14}C] チフルザミド」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からチフルザミドの濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は、別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に[thi- ^{14}C] チフルザミド又は[phe- ^{14}C] チフルザミドを 2.5 mg/kg 体重（以下 [1. (1)~(3)] において「低用量」という。）又は 750 mg/kg 体重（以下 [1. (1)~(3)] において「高用量」という。）で単回経口投与し動物体内運命試験が実施された。

試験群及び投与量は表 1 に記載されている。

表 1 試験群及び投与量

標識体	試験群	投与量(mg/kg 体重)	採取した試料
thi	i	2.5	血漿
thi	ii	750	血漿
thi	iii	2.5	尿、糞、呼気、組織
thi*	iv	750	尿、糞、呼気、組織
phe	v	2.5	血漿
phe	vi	750	血漿
phe	vii	2.5	尿、糞、呼気、組織
phe	viii	750	尿、糞、呼気、組織

thi : [thi- ^{14}C] チフルザミド

thi* : [thi- ^{14}C] チフルザミド及び[thi- ^{13}C] チフルザミドの混合物

phe : [phe- ^{14}C] チフルザミド

① 吸収

試験群 i、ii、v 及び vi において投与 168 時間後まで経時的に血液が採取され血漿中濃度推移について検討された。

各投与群における血漿中薬物動態学的パラメータは表 2 に示されている。

T_{max} は低用量群で 4~12 時間、高用量群で 48~72 時間であった。標識化合物の違いによる差はほとんど認められなかった。（参照 1、3、56、57）

表 2 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量	2.5 mg/kg 体重				750 mg/kg 体重			
	thi	phe	thi ^a	phe ^a	thi	phe	thi	phe
性別	雄		雌		雄		雌	
C _{max} (µg/mL)	0.685	0.510	1.030	0.850	99.5	107	57.5	70.6
T _{max} (hr)	12	4	8	8	48	48	48	72
T _{1/2} (hr)	-	-	-	-	14.9	15.2	12.4	17.5
T _{1/2α} (hr)	8.46	7.41	6.77	6.40	-	-	-	-
T _{1/2β} (day)	99.2	48.1	98.3	108	-	-	-	-
AUC ₀₋₁₆₈ (hr・µg/mL)	21.3	16.0	21.0	16.5	6,100	7,090	3,780	7,390

thi : [thi-¹⁴C] チフルザミド

phe : [phe-¹⁴C] チフルザミド

注) [phe-¹⁴C] チフルザミド高用量投与群の雌 2 匹で脱水症状が認められた。

^a : 誤投与 (各群 1 匹) を除外し、2 匹のデータから算出された。

② 分布

試験群 iii、iv、vii 及び viii において投与 7 日後の血液及び組織内の残留放射能が測定され、体内分布試験が実施された。

いずれの投与群においても血液及び組織中の放射能濃度は僅かで、検出された放射能の合計は 0.3%TAR 未満であった。(参照 1、2、56)

③ 排泄

試験群 iii、iv、vii 及び viii において、尿、糞及び呼気中排泄試験が実施された。投与後 168 時間の尿、糞及び呼気中排泄率は表 3 に示されている。

放射能は速やかに消失し、投与後 168 時間の放射能の回収率は、93.3%TAR ~ 98.9%TAR であった。投与後 168 時間で尿及び糞中へは 87.3%TAR ~ 96.7%TAR が排泄され、そのうち 70%TAR ~ 90%TAR が糞中から排泄された。高用量投与群の雄は雌よりも糞中への排泄が高かった。いずれの群においても呼気中への排泄は僅かで投与後 48 時間の呼気中排泄は 0.06%TAR 以下であった。標識体の違いによる排泄の差はほとんど認められなかった。(参照 1、2、56)

表3 投与後 168 時間の尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

投与量	2.5 mg/kg 体重				750 mg/kg 体重			
	thi		phe		thi		phe	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	13.0	17.1	12.0	15.3	4.87	17.1	3.81	16.8
糞	79.9	79.1	82.6	81.4	85.4	70.2	90.0	72.7
呼気 ^a	0.04	0.04	0.04	0.06	0.01	0	0	0
消化管内容物	0.03	0.01	0.02	0.01	0.01	0.02	0.01	0.01
組織	0.18	0.09	0.20	0.08	0.06	0.07	0.03	0.03
カーカス ¹	0.07	0.09	0.07	0.12	0.06	0.12	0.03	0.06
ケージ洗浄液	3.64	2.34	2.55	2.05	2.88	7.08	1.22	5.26
合計	96.8	98.7	97.4	98.9	93.3	94.6	95.1	94.9

thi : [thi-¹⁴C] チフルザミド

phe : [phe-¹⁴C] チフルザミド

^a : 投与後 48 時間の累積排泄率

(2) ラット②

SD ラット（一群雌雄各 3～5 匹）に[thi/phe-¹⁴C]チフルザミドを低用量若しくは高用量で単回経口投与、チフルザミドを 14 日間反復経口投与後、15 日目に[thi/phe-¹⁴C]チフルザミドを単回経口投与、又は[thi/phe-¹⁴C]チフルザミドを低用量で単回静脈内投与し、動物体内運命試験が実施された。なお、高用量投与群では[thi-¹³C] チフルザミドを混合した標識体が用いられた。

① 分布

各投与群において投与 168 時間後まで経時的に組織内の残留放射能が測定され、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 4 に示されている。

T_{max} 付近で採取された肝臓、副腎、甲状腺、脂肪等では組織中放射能濃度が比較的高かったが、投与 168 時間後の組織中放射能濃度は僅かであった。（参照 1、4、56）

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

表 4 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与経路	投与量	性別	T _{max} 付近 ^a	168 時間後
単回経口	2.5 mg/kg 体重	雄	大腸(4.24)、小腸(2.58)、肝臓(1.39)、腹部脂肪(1.19)、皮膚(0.55)、血漿(0.44)、腎臓(0.38)、血液(0.26)	肝臓(0.05)、その他(<0.01)
		雌	腹部脂肪(5.26)、大腸(3.91)、小腸(2.83)、肝臓(2.65)、副腎(2.13)、皮膚(1.65)、卵巣(1.62)、胃(0.99)、甲状腺(0.98)、腎臓(0.91)、カーカス(0.90)、心臓(0.75)、骨髄(0.72)、肺(0.68)、血漿(0.59)、骨格筋(0.53)、胸腺(0.52)、血液(0.50)	肝臓(0.01)、その他(<0.01)
	750 mg/kg 体重	雄	胃(1,640)、甲状腺(524)、腹部脂肪(195)、副腎(185)、肝臓(164)、小腸(126)、大腸(111)、皮膚(78.1)、肺(70.4)、腎臓(59.7)、心臓(52.1)、血漿(44.1)、カーカス(39.8)、骨髄(37.0)、脳(35.6)、胸腺(30.0)、血液(29.3)	肝臓(4.4)、副腎(1.5)、カーカス(0.9)、皮膚(0.8)、大腸(0.7)、腹部脂肪(0.7)、腎臓(0.9)、甲状腺(0.6)、小腸(0.5)、血液(0.5)
		雌	胃(716)、副腎(211)、腹部脂肪(177)、肝臓(113)、甲状腺(95.8)、小腸(90.2)、大腸(88.2)、卵巣(86.2)、皮膚(47.3)、腎臓(45.4)、肺(44.7)、カーカス(34.9)、骨髄(34.3)、心臓(31.8)、血漿(30.0)、骨格筋(23.0)、脳(21.6)、血液(20.8)	肝臓(3.3)、腎臓(0.8)、皮膚(0.7)、腹部脂肪(0.7)、副腎(0.6)、カーカス(0.5)、甲状腺(0.3)、卵巣(0.4)、小腸(0.4)、大腸(0.3)、心臓(0.2)、胃(0.2)、肺(0.2)、眼球(0.2)、血漿(0.2)、骨髄(0.2)、血球(0.2)、血液(0.2)
反復経口	2.5 mg/kg 体重	雄	/	肝臓(0.067)、腎臓(0.011)、その他(<0.01)
		雌	/	肝臓(0.015)、その他(<0.01)
単回静脈内	2.5 mg/kg 体重	雄	/	肝臓(0.057)、その他(<0.01)
		雌	/	肝臓(0.014)、その他(<0.01)

^a : 低用量群は投与 11 時間後、高用量群は投与 24 時間後

/ : 試料採取せず

② 代謝

体内分布試験 [1. (2) ①] で得られた尿、糞、消化管内容物、血漿、肝臓、腎臓、脂肪及び筋肉中の代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び肝臓中の代謝物は表 5 に示されている。

消化管内容物中では、未変化のチフルザミド並びに代謝物 [8]、[11]、[12]、[15] 及び [21] が主要成分で、他に 7 種の微量の代謝物が認められた。血漿、腎臓、脂肪及び筋肉中では、未変化のチフルザミドが主要成分として認められたほか、6~11 種の微量代謝物が検出されたが、未変化のチフルザミドを含めいずれも 1% TAR 未満であった。

なお、代謝には雌雄差が認められ、グルタチオン抱合に由来する代謝物の排泄率は雄の方が、硫酸抱合に由来する代謝物の排泄率は雌の方が高かった。

表 5 尿、糞及び肝臓中の代謝物 (%TAR)

投与経路	投与量	性別	試料	試料採取 (投与後 時間)	チフル ザミド	代謝物
単回経口	2.5 mg/kg 体重	雄	尿	0~72	ND	[10]/[18](2.63)、[19]/[20](1.46)、[14](1.34)、 [21](1.03)、[9](1.01)、その他 6 種(<1.00)
			糞	0~72	ND	[12](9.62)、[13](6.82)、[11](5.82)、[21](5.30)、 [17](4.95)、[9](3.72)、[7](2.60)、[8](2.26)、 [14](1.99)、[15](1.77)、[3](1.06)、その他(<1.00)
			肝臓	11	0.262	代謝物 6 種 (0.038~0.512)
		雌	尿	0~72	ND	[15](4.76)、[19]/[20](1.83)、[11](1.80)、[9](1.77)、 [3](1.69)、その他 3 種(<1.00)
			糞	0~72	ND	[15](17.5)、[17](12.0)、[11](9.69)、[9](7.19)、 [21](6.87)、[8](4.12)、[3](2.96)、[2](1.57)、その他 (<1.00)
			肝臓	11	1.06	代謝物 6 種 (0.077~1.78)
	750 mg/kg 体重	雄	尿	0~96	0.137	[3](3.11)、その他 10 種(<1.00)
			糞	0~96	53.3	[3](20.3)、[15](2.98)、[11](1.42)、[2](2.02)、その 他 3 種(<1.00)
			肝臓	24	0.119	代謝物 7 種(0.003~0.493)
		雌	尿	0~96	0.094	[15](7.37)、[3](4.29)、その他 6 種(<1.00)
			糞	0~96	51.4	[15](13.6)、[3](3.72)、[11](1.49)、[12](1.17)、 [2](1.10)、その他 2 種(<1.00)
			肝臓	24	0.111	代謝物 7 種 (0.008~0.295)
反復経口	2.5 mg/kg 体重	雄	尿	0~96	0.236	[10]/[18](2.14)、[3](1.26)、[11](1.23)、 [19]/[20](1.22)、[14](1.10)、その他 6 種(<1.00)
			糞	0~96	0.563	[13](11.3)、[12](9.86)、[21]/[11](9.52)、 [17](2.99)、[8](2.76)、[2](2.30)、[3](1.54)、その他 (<1.00)
		雌	尿	0~96	0.224	[15](7.06)、[19]/[20](2.48)、[3](1.95)、[11](1.81)、 [9](1.77)、その他 5 種(<1.00)
			糞	0~96	0.701	[21]/[11](18.4)、[2](17.9)、[17](10.3)、[8](3.28)、 [3](2.64)、[15](1.47)、[12](1.27)、[13](1.20)
単回 静脈 内	2.5 mg/kg 体重	雄	尿	0~72	ND	[10]/[18](1.43)、[14](1.07)、その他 10 種(<1.00)
			糞	0~72	0.293	[12](22.3)、[21]/[11](8.41)、[13](7.85)、 [8](3.85)、[17](3.50)、[9](1.65)、その他 2 種 (<1.00)
		雌	尿	0~72	ND	[15](5.86)、[11](2.42)、[9](1.88)、[3]/[12](1.72)、 [19]/[20](1.59)、[10]/[18](1.43)、その他 2 種 (<1.00)
			糞	0~72	0.346	[21]/[11](19.7)、[15](11.9)、[2](9.01)、[8](5.61)、 [3]/[12](3.66)、[9](3.21)、その他 2 種(<1.00)

[] / [] : MS 又は NMR により 2 種類の代謝物構造が同定されたもの。

ラット体内における代謝反応は、①チアゾール環メチル基の酸化、②トリフルオロメチル基の脱離及びフェノール性水酸基の抱合化、③フェニル環の水酸化、④遊離水酸基の硫酸及び/又はグルクロン酸抱合化及び⑤グルタチオン抱合

化とそれに引き続く分解により生成したフェニル環のチオール基のメチル化と推定された。(参照 1、5、56、57)

③ 排泄

各試験群において投与後 168 時間の尿及び糞を採取し、排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

投与後 168 時間で尿及び糞中へ 85.3%TAR~92.0%TAR が排泄され、そのうち 67%TAR~86.1%TAR が糞中から排泄された。(参照 1、4、56)

表 6 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与経路	単回経口				反復経口		単回静脈	
	2.5 mg/kg 体重		750 mg/kg 体重		2.5 mg/kg 体重		2.5 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	17.9	17.9	5.25	15.7	15.0	21.5	10.3	20.7
糞	67.4	68.1	86.1	75.2	77.0	67.0	78.5	67.2
合計	85.3	86.0	91.3	90.9	92.0	88.5	88.8	87.9

(3) ラット③

胆管カニューレ及び十二指腸カニューレを挿入した SD ラット (一群雌雄各 3~5 匹) に [phe-¹⁴C] チフルザミドを低用量又は高用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

① 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (3)③] で得られた投与後 72 時間の尿、胆汁、組織及びカーカスの残留放射能から算出した吸収率は、低用量群では 91.9%~93.8%、高用量群では 31.1%~59.0%であった。(参照 1、6、56)

② 代謝

胆汁中排泄試験 [1. (3)③] の試験群で得られた胆汁中の代謝物同定・定量試験が実施された。

胆汁中の代謝物は表 7 に示されている。

胆汁中に未変化のチフルザミドは認められず、代謝物として [15]、[30]、[35] 等が認められた。(参照 1、7、56、57)

表 7 胆汁中の代謝物 (%TRR)

投与量	性別	試料採取 (投与後時間)	チフル ザミド	代謝物
2.5 mg/kg 体重	雄	0~24	ND	[30](28.2)、[28](25.6)、[18](15.5)、[20](10.9)、 [29](3.14)、[35](2.42)、[31](2.29)、[34](1.83)、 [27]/[19](1.63)、[32]/[33](1.57)、[15](1.49)、 [8](1.32)、[9]/[11](1.10)、その他 3 種(<1.00)
	雌	0~72	ND	[15](23.7)、[18](20.3)、[35](20.1)、[20](19.8)、 [28](5.27)、[30](2.86)、[29](2.80)、[8](1.77)、その 他 4 種(<1.00)
750 mg/kg 体重	雄	0~72	ND	[3](30.2)、[35](21.7)、[15](17.0)、[20](6.52) 、 [28](5.80)、[18](5.53)、[30](4.32)、[34](1.28)、 [2](1.09) 、その他 11 種(<1.00)
	雌	0~72	ND	[15](58.3)、[35](15.4)、[18](7.99)、[20](7.38)、 [30](2.08)、[3](1.98)、[2](1.26) 、[28](1.13)、その 他 8 種(<1.00)

ND : 検出せず

③ 排泄

投与後 72 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は、表 8 に示されている。

低用量群では胆汁中へ 48%TAR~76%TAR が、尿中へ 15%TAR~20%TAR が、糞中へ 5%TAR~11%TAR が排泄された。高用量群では胆汁中へ 10%TAR~18%TAR が、尿中へ 3%TAR~8%TAR が、糞中へ 12%TAR~51%TAR が排泄された。排泄試験 [1. (2)③] の尿及び糞中排泄率の結果から、腸肝循環による再吸収は低いと考えられた。(参照 1、6、56)

表 8 投与後 72 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

投与量	2.5 mg/kg 体重		750 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
尿	14.8	19.9	2.79	8.43
糞	10.6	5.00	51.1	11.8
胆汁	75.9	47.6	17.6	10.2
組織	0.52	2.23	1.41	4.25
カーカス	0.69	24.0	9.33	36.1
胃/消化管内容物	0.18	0.12	16.0	29.1
ケージ洗浄液	1.20	1.39	0.82	0.89
合計	104	100	99.0	93.3

(4) ヤギ

泌乳ヤギ(系統不明、一群雌 1 頭)に [thi-¹⁴C]チフルザミド及び[thi-¹³C]チフルザミドの混合物若しくは[phe-¹⁴C]チフルザミドを 85 mg/頭/日 (51 若しくは 46 mg/kg 飼料相当) の用量で、又は[thi-¹⁴C]チフルザミド、[thi-¹³C]チフルザミド及び[phe-¹⁴C]チフルザミドの混合物を 80 mg/頭/日 (50 mg/kg 飼料相

当) の用量で、1日1回、3日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。尿、糞及び乳汁は1日2回、臓器及び組織は最終投与約22時間後に採取された。

各試料中の残留放射能は表9に、代謝物は表10に示されている。

投与放射能は主に糞中に排泄され、尿中に12.7%TAR~20.2%TAR、糞中に32.5%TAR~48.8%TAR排泄された。乳汁中では0.02%TAR~0.22%TAR認められた。

乳汁、臓器及び組織中の主な成分として未変化のチフルザミドが認められ、10%TRRを超える代謝物として、[2] (乳汁、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪) 及び[8] (腎臓) が認められた。ほかに代謝物[3]、[11]、[18]、[20]、[36]及び[37]が認められたが、いずれも10%TRR未満であった。(参照67~69)

表9 各試料中の残留放射能

試料	投与開始後 日数(日)		thi*		phe		thi*+ phe	
			µg/g	%TAR	µg/g	%TAR	µg/g	%TAR
乳汁	1	午後	0.318	0.09	0.220	0.04	0.217	0.05
	2	午前	0.246	0.09	0.084	0.02	0.096	0.03
		午後	0.408	0.10	0.243	0.05	0.496	0.11
	3	午前	0.475	0.18	0.124	0.04	0.366	0.11
		午後	0.753	0.20	0.390	0.08	0.957	0.21
	4	と殺日	0.445	0.22	0.187	0.06	0.559	0.21
		合計		0.441 ^a	0.88	0.208 ^a	0.29	0.449 ^a
全血	4		0.112	<0.01	0.089	<0.01	0.162	<0.01
胆汁	4		10.4	0.13	13.1	0.08	18.6	0.25
肝臓	4		1.77	0.71	1.51	0.63	2.68	1.05
腎臓	4		0.473	0.04	0.409	0.03	0.745	0.05
消化管	4		1.49	2.67	1.17	1.47	1.74	2.28
筋肉(大腿部)	4		0.510	0.24	0.181	0.09	0.298	0.15
脂肪	大網	4	3.62	0.89	3.93	0.83	2.60	0.68
	腎周囲	4	4.13	1.04	3.40	0.84	2.66	0.60

thi* : [thi-¹⁴C]チフルザミド及び[thi-¹³C]チフルザミドの混合物

phe : [phe-¹⁴C]チフルザミド

^a : プール試料中残留放射能濃度

表 10 各試料中の代謝物 (%TRR)

標識体	試料	総残留放射能 (μg/g)	抽出画分	チフルザミド	代謝物								抽出残渣	
					[2]	[3]	[8]	[11]	[18]	[20]	[36]	[37]		
thi*	乳汁	0.441	99.8 (0.419)	84.1 (0.371)	5.4 (0.024)	0.3 (0.002)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.2 (0.001)	
	肝臓	1.77	70.0	35.9 (0.635)	22.8 (0.404)	0.6 (0.011)	5.5 (0.098)	1.0 (0.018)	ND	ND	1.6 (0.028)	0.2 (0.004)	(0.531)	
	腎臓	0.473	99.6	48.1 (0.227)	25.1 (0.119)	1.4 (0.007)	13.0 (0.061)	3.3 (0.016)	1.9 (0.009)	0.3 (0.002)	ND	ND	(0.002)	
	筋肉	0.510	98.4	84.1 (0.429)	11.8 (0.060)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	(0.008)	
	脂肪	大網	3.62	99.6	92.6 (3.35)	6.1 (0.221)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	(0.013)
		腎周囲	4.13	99.2	89.9 (3.71)	6.7 (0.278)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	(0.034)
phe	乳汁	0.208	99.6 (0.206)	69.7 (0.145)	5.2 (0.011)	1.5 (0.003)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.4 (0.001)	
	肝臓	1.51	60.6	24.7 (0.373)	19.0 (0.286)	0.8 (0.012)	9.0 (0.136)	1.8 (0.027)	ND	ND	2.2 (0.033)	0.4 (0.006)	(0.594)	
	腎臓	0.409	97.7	37.2 (0.152)	22.1 (0.090)	2.6 (0.011)	14.3 (0.058)	4.3 (0.018)	9.7 (0.040)	2.4 (0.010)	ND	ND	(0.009)	
	筋肉	0.181	97.7	75.6 (0.137)	20.5 (0.037)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	(0.004)	
	脂肪	大網	3.93	99.5	93.8 (3.69)	4.4 (0.171)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	(0.018)
		腎周囲	3.40	99.8	95.1 (3.24)	4.4 (0.151)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	(0.009)
thi* +phe	乳汁	0.449	97.2 (0.436)	70.6 (0.317)	14.7 (0.066)	2.3 (0.010)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2.8 (0.013)	
	肝臓	2.68	61.8	8.6 (0.230)	30.2 (0.808)	2.5 (0.067)	5.1 (0.136)	6.1 (0.162)	ND	ND	2.9 (0.078)	2.0 (0.054)	(1.02)	
	腎臓	0.745	97.3	15.2 (0.113)	40.4 (0.301)	3.7 (0.028)	9.1 (0.068)	8.5 (0.063)	7.5 (0.056)	6.8 (0.050)	ND	ND	(0.020)	
	筋肉	0.298	97.9	45.8 (0.136)	51.0 (0.152)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	(0.006)	
	脂肪	大網	2.60	99.6	83.2 (2.16)	16.2 (0.421)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	(0.009)
		腎周囲	2.66	99.0	83.9 (2.23)	14.8 (0.393)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	(0.025)

() : μg/g、ND : 検出されず

thi* : [thi-¹⁴C]チフルザミド及び[thi-¹³C]チフルザミドの混合物

phe : [phe-¹⁴C]チフルザミド

(5) ニワトリ①

産卵鶏（白色レグホン種、雌 19 羽）に[thi-¹⁴C] チフルザミド又は[phe-¹⁴C] チフルザミドを 2.45 又は 2.48 mg/羽/日（22.0 又は 23.7 mg/kg 飼料相当）の用量で 1 日 1 回、7 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。卵は 1 日 2 回、排泄物は 1 日 1 回、臓器及び組織は最終投与 24 時間以内に採取された。

各試料中の残留放射能は表 11 に示されている。

投与放射能は投与開始後 7 日に排泄物中に 87.9%TAR～94.5%TAR、卵中に 0.654%TAR～0.840%TAR 認められた。

卵中の残留放射能濃度は投与 7 日に最大で 0.969 µg/g となった。臓器及び組織中の残留放射能濃度は腹部脂肪で高く、次いで肝臓及び筋肉の順であった。

（参照 67、70）

表 11 各試料中の残留放射能

試料	投与開始後 日数(日)	[thi- ¹⁴ C] チフルザミド		[phe- ¹⁴ C] チフルザミド	
		µg/g	%TAR	µg/g	%TAR
卵	1	0.013	0.003	0.005	0.002
	2	0.054	0.011	0.115	0.030
	3	0.195	0.051	0.281	0.070
	4	0.414	0.142	0.483	0.131
	5	0.490	0.101	0.699	0.163
	6	0.708	0.240	0.859	0.235
	7	0.772	0.106	0.969	0.209
	合計	—	0.654	—	0.840
肝臓	7	1.05	0.181	0.905	0.163
腹部脂肪	7	2.38	0.467	2.09	0.420
筋肉	7	0.153	0.091	0.137	0.081

—：算出されず

(6) ニワトリ②

産卵鶏（Bovan、雌 10 羽）に[phe-¹⁴C] チフルザミドを 1.4 mg/羽/日（10 mg/kg 飼料相当）の用量で 1 日 1 回、14 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。卵及び排泄物は 1 日 2 回、臓器及び組織は最終投与 12 時間後に採取された。

各試料中の残留放射能は表 12 に、代謝物は表 13 に示されている。

投与放射能は排泄物中に 89.9%TAR 排出され、卵中には 0.67%TAR 認められた。卵中の残留放射能濃度は投与開始 9～10 日に定常状態となり、最大で 0.257 µg/g 認められた。

卵、臓器及び組織中の主要成分として、未変化のチフルザミドが最大 81.0%TRR (脂肪) 認められ、10%TRR を超える代謝物として代謝物[2] (卵、肝臓、筋肉及び脂肪) 及び [15] (肝臓) が認められた。ほかに代謝物[3]及び複数の未同定代謝物が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。(参照 67、71)

表 12 各試料中の残留放射能

試料	投与開始後日数 (日)	µg/g	%TAR
卵	1-14	0.017~0.257 ^a	0.67 ^b
未形成卵	14	0.411~0.732 ^a	3.35
全血	14	0.034	—
血漿	14	0.041	—
肝臓	14	0.181	0.05
脂肪	大網	14	0.668
	腹部	14	0.949
	皮下	14	0.820
筋肉	胸筋	14	0.017
	大腿筋	14	0.057
皮膚	14	0.580	0.15

— : 算出されず

a : 採取試料の最小値と最大値

b : 採取試料の合計

表 13 各試料中の代謝物 (%TRR)

試料	総残留放射能 (µg/g)	抽出画分	チフルザミド	代謝物			抽出残渣	
				[2]	[3]	[15]		
卵 ^a	0.230	97.4 (0.224)	38.0 (0.087)	52.1 (0.120)	1.0 (0.002)	3.5 (0.008)	2.6 (0.006)	
肝臓	0.181	97.2 (0.176)	10.7 (0.019)	22.0 (0.040)	7.7 (0.014)	30.2 (0.055)	2.8 (0.005)	
筋肉	胸筋	0.017	100 (0.017)	34.9 (0.006)	46.4 (0.008)	<3.3 (<0.001)	<3.3 (<0.001)	ND
	大腿筋	0.057	100 (0.057)	67.4 (0.038)	27.8 (0.016)	<2.3 (<0.001)	<2.3 (<0.001)	ND
脂肪	0.874	99.6 (0.871)	81.0 (0.708)	13.7 (0.120)	<0.1 (<0.001)	<0.1 (<0.001)	0.4 (0.003)	

() : µg/g、ND : 検出されず、/ : データなし

a : 投与 10~14 日の試料を用いた。

ヤギ及びニワトリにおけるチフルザミドの主要代謝経路は、①チアゾール環メチル基の酸化及びその後の硫酸抱合化、②トリフルオロメチル基の脱離及び

フェノール性水酸基の抱合化、③フェニル環の水酸化と考えられた。

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻

水稻（品種：S-201）を砂壤土を充填したポット（水深約 3 cm）に移植し、[thi-¹⁴C]チフルザミド及び[thi-¹³C]チフルザミドの混合物又は[phe-¹⁴C]チフルザミドを土壌（田面水）又は茎葉に処理し、植物体内運命試験が実施された。

処理量、処理方法等は表 14 に、処理 62 日後の地上部の放射能分布は表 15 に、各試料中の抽出画分の総残留放射能及び代謝物は表 16 にそれぞれ示されている。

両処理区で、残留放射能中の主成分は未変化のチフルザミドで、ほかに代謝物[2]及び[3]が検出されたが、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

処理 50 日後の分けつ葉のオートラジオグラムから、土壌処理区では茎葉部全体に放射能は均一に分布し、穂部は茎葉部より放射能レベルが低いことが示された。処理 62 日後の茎葉処理区（2 回処理）では約 90%TAR の放射能は茎葉部に存在し、放射能の移行性は低かった。（参照 1、8、56）

表 14 処理量、処理方法等

処理区	標識化合物	処理量 (g ai/ha)	処理回数	処理時期	試料採取時期 (1 回目処理後日数)
土壌	thi *	2,240 ¹⁾	1	出穂 21 日前	1、7、14、21、42、50 ^a 、62
	phe				
茎葉	thi *	1,120 ²⁾	1	出穂 14 日前	1、7、14、21、42、62
	phe				
	thi *		2	出穂 14 日前及び出穂 7 日後	50 ^a 、62
	phe				

¹⁾：慣行使用量の 2 倍

²⁾：慣行使用量の 4 倍

^a：オートラジオグラフィ用として分けつ葉を採取

thi*：[thi-¹⁴C]チフルザミド及び[thi-¹³C]チフルザミドの混合物

phe：[phe-¹⁴C]チフルザミド

表 15 処理 62 日後の地上部の放射能分布 (mg/kg)

処理区	処理回数	標識化合物	茎葉部	根部	玄米	白米	糠	もみ殻
土壌	1	thi*	36	43	0.20	0.079	1.2	2.7
		phe	41	36	0.20	0.077	1.4	2.8
茎葉	1	thi*	—	—	0.028	—	—	0.53
		phe	—	—	0.033	—	—	0.87
茎葉	2	thi*	79	1.1	0.11	0.11	—	10
		phe	73	2.5	0.17	0.14	—	10

thi*：[thi-¹⁴C]チフルザミド及び[thi-¹³C]チフルザミドの混合物

phe：[phe-¹⁴C]チフルザミド

—：測定せず

表 16 処理 62 日後の各試料中の抽出画分の総残留放射能及び代謝物

処理区	試料	標識化合物	チフルザミド		代謝物						抽出残渣	
					[2]		[3]		その他			
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
土壌処理	茎葉	thi*	14.4	80	1.14	6	0.65	4	ND	ND	1.80	10
		phe	15.9	77	1.79	9	ND	ND	ND	ND	2.67	13
	玄米	thi*	0.075	75	0.004	4	ND	ND	0.013	13	0.008	8
		phe	0.080	82	0.003	3	ND	ND	0.012	12	0.003	3
	根部	thi*	18.8	87	0.40	2	ND	ND	0.80	4	1.51	7
		phe	16.1	89	0.50	3	ND	ND	ND	ND	1.44	8
茎葉 2 回 処理	茎葉	thi*	18.4	93	0.39	2	0.58	3	ND	ND	1.58	2
		phe	17.7	97	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2.19	3
	玄米	thi*	0.022	80	0.001	2	<0.001	1	0.004	12	0.001	5
		phe	0.038	87	0.001	1	ND	ND	0.004	9	0.001	3
	もみ殻	thi*	2.35	94	0.024	1	0.024	1	0.024	1	0.075	3
		phe	2.40	96	ND	ND	ND	ND	0.049	2	0.050	2
	根部	thi*	0.21	77	0.003	1	0.013	5	0.023	8	0.025	9
		phe	0.51	82	0.011	2	0.017	3	0.023	4	0.063	10

thi* : [thi-¹⁴C] チフルザミド及び[thi-¹³C] チフルザミドの混合物

phe : [phe-¹⁴C] チフルザミド

ND : 検出せず

(2) 小麦

小麦（品種：Anza）の第一節形成期（播種後約 35 日）に、チフルザミド、[thi-¹³C] チフルザミド、[thi-¹⁴C]チフルザミド及び[phe-¹⁴C]チフルザミドの混合物を 5,940 g ai/ha（慣行使用量の 30 倍相当）の用量で地上部全体に散布し、処理 32 日後の茎葉及び処理 98 日後の地上部を採取し、植物体内運命試験が実施された。

処理 32 日後の茎葉及び 98 日後の地上部の放射能分布は表 17 に、各試料中の抽出画分の総残留放射能及び代謝物は表 18 に示されている。

処理 98 日後に地上部放射能の 94%TRR は麦わらに認められ、もみ殻及び玄麦中にはそれぞれ 6%TRR 及び 0.1%TRR であった。

植物体の主要残留成分は未変化のチフルザミドで、代謝物[3]が最大で玄麦中に 11.7%TRR 認められたほかに 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。未同定代謝物 A 及び B は、両環が未開裂の CF₃ 及び OCF₃ が置換した酸性化合物であり、A は B の酸加水分解物であった。チフルザミドは処理部位からの移行性が低く、可食部（玄麦）中の残留性は低いと考えられた。（参照 1、9、56）

表 17 処理 32 日後の茎葉及び 98 日後の地上部の放射能分布

採取日 (処理後日)	総残留放射能	茎葉	麦わら	もみ殻	玄麦
32	mg/kg	1.46	/	/	/
	%TRR	100	/	/	/
98	mg/kg	/	11.0	1.00	0.006
	%TRR	/	94.0	6.0	0.1

mg/kg：慣行使用量に換算するため実測値を 30 で除した計算値
 /：該当せず

表 18 各試料中の抽出画分の総残留放射能及び代謝物

処理後 日数 (日)	試料	チフルザミド		代謝物								抽出残渣	
				[2]		[3]		未同定代謝物 A		未同定代謝物 B			
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
32	茎葉部	1.38	94.4	0.004	0.3	0.023	1.6	0.009	0.6	0.009	0.6	0.008	0.2
98	麦わら	10.2	93.4	0.033	0.3	0.066	0.6	0.13	1.2	0.11	1.0	0.023	0.4
98	もみ殻	0.83	86.2	0.005	0.5	0.003	0.3	0.026	2.7	0.037	3.8	0.019	3.8
98	玄麦	0.005	82.7	<0.0005	1.5	0.001	11.7	<0.0005	1.2	<0.0005	0.6	<0.0005	3.0

mg/kg：慣行使用量に換算するため実測値を 30 で除した計算値

(3) らっかせい

らっかせい（品種：Florunner）を砂質壤土を充填したポットに播種し、播種 69～82 日後の開花/ペギング期²に[thi-¹⁴C]チフルザミド及び[thi-¹³C]チフルザミドの混合物又は[phe-¹⁴C]チフルザミドを 3,400 g ai/ha（慣行使用量の 6 倍相当）の用量で茎葉部に直接滴下し、処理 107 日後（収穫期）に植物体を採取し、3 日間の乾燥後の茎葉部、殻及び子実を試料とし、植物体内運命試験が実施された。

収穫時の試料中の放射能分布は表 19 に、各試料中の抽出画分の総残留放射能及び代謝物は表 20 に示されている。

99%TRR は茎葉部に認められ、殻及び子実中では 0.8%TRR 及び 0.2%TRR

² 子房柄が伸長する時期

であった。主要残留物は未変化のチフルザミドであり、両標識体間の残留放射エネルギーはほぼ一致していたことから、フェニル環とチアゾール環の開裂は起こらないと考えられた。少量の代謝物[2]及び[3]が検出されたが、10%TRRを超える代謝物は認められなかった。

チフルザミドは処理部位からの移行性は低く、可食部（子実）中の残留性は低いと考えられた。（参照 1、10、56）

表 19 試料中の放射能分布

標識化合物	子実		殻		茎葉	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
thi *	0.536	0.17	7.65	0.74	78.6	99.1
phe	0.596	0.19	8.86	0.82	75.0	99.0

thi* : [thi-¹⁴C] チフルザミド及び[thi-¹³C] チフルザミドの混合物

phe : [phe-¹⁴C] チフルザミド

表 20 各試料中の抽出画分の総残留放射能及び代謝物

試料	標識化合物	チフルザミド		代謝物								抽出残渣	
				[2]		[3]		未同定代謝物 12 min.		未同定代謝物 9 min.			
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
子実	thi *	0.086	95.6	0.001	1.1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.003	3.2
	phe	0.093	93.2	<0.001	<1.0	0.004	3.9	ND	ND	ND	ND	0.003	2.9
殻	thi *	1.13	88.8	0.027	2.1	0.034	2.7	0.029	2.3	0.017	1.3	0.036	2.8
	phe	1.31	88.9	0.050	3.4	0.032	2.1	0.021	1.4	ND	ND	0.061	4.2
茎葉部	thi *	12.7	96.9	ND	ND	0.360	2.7	ND	ND	ND	ND	0.052	0.4
	phe	12.3	98.2	ND	ND	0.186	1.5	ND	ND	ND	ND	0.037	0.3

thi* : [thi-¹⁴C] チフルザミド及び[thi-¹³C] チフルザミドの混合物

phe : [phe-¹⁴C] チフルザミド

ND : 検出せず

植物体中におけるチフルザミドの代謝反応は、水稻、小麦及びらっかせいで共通するチアゾール環のメチル基の酸化反応であり、アルコール体（代謝物[2]）及びカルボン酸体（代謝物[3]）の生成が認められた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌運命試験

壤土（茨城）及び埴土（米国）を自然水（田面水）で水深 2 cm に湛水し、25℃の暗所下で 2 週間のプレインキュベートした後、[thi/phe-¹⁴C]チフルザミドを 1.5 mg/kg 乾土（1,120 g ai/ha に相当）の用量で土壌処理し、最長 363 日間インキュベートする好氣的湛水土壌運命試験が実施された。各土壌は非滅菌

区及び滅菌区の両処理区で実施された。

各採取時期における土壌抽出液中分解物の残留放射能は表 21 に示されている。

$^{14}\text{CO}_2$ は非滅菌区では両土壌とも経時的に増加し、処理 363 日後の壤土で 3.16%TAR、埴土で 3.11%TAR あった。一方、滅菌区では 0.04%TAR 以下であった。

非滅菌区の壤土では、10%TAR を超える主要分解物は[4]のみで、ほかに分解物[2]、[3]及び[5]が最大で 5.15%TAR 認められた。埴土では、分解物[2]、[3]、[4]及び[5]が少量認められ、最大で[5]が 308 日後に 4.74%TAR 認められた。非滅菌湛水土壌によるチフルザミドの分解は土壌及び自然水の微生物によることが推察された。

非滅菌区のチフルザミドの推定半減期は、壤土で 620 日、埴土で 976 日であった。（参照 1、11、56）

表 21 土壌抽出液中分解物の残留放射能 (%TAR)

試料		処理後日数 (日)	チフルザミド	分解物				
				[4]	[5]	[3]	[2]	[6]
壤土	非滅菌区	0	97.7	ND	ND	0.27	0.10	ND
		30	91.4	0.31	ND	0.37	0.38	0.07
		150	82.8	6.31	2.83	0.57	0.31	ND
		363	63.6	10.8	5.15	0.70	0.19	ND
	滅菌区	0	96.8	ND	ND	0.15	ND	ND
		30	95.1	ND	ND	0.20	ND	ND
		150	95.6	ND	ND	0.24	0.14	ND
		363	91.4	ND	0.10	0.39	0.31	ND
埴土	非滅菌区	0	97.0	ND	ND	0.26	0.23	ND
		30	90.2	ND	ND	0.69	0.66	0.11
		150	86.1	1.06	1.85	1.15	0.37	0.47
		363	72.8	1.98	4.29	1.15	0.23	ND
	滅菌区	0	97.3	ND	ND	0.33	0.11	ND
		30	95.5	ND	ND	0.08	0.21	ND
		150	94.6	0.10	ND	0.15	0.26	ND
		363	93.2	0.17	0.34	0.28	0.34	ND

ND : 検出せず

(2) 好氣的土壌中運命試験

砂壤土（米国）、シルト質壤土（米国）及び壤土（茨城）を好氣的条件で、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ の暗所下で 35 日間プレインキュベートした後、[thi/phe- ^{14}C]チフルザミドを 1.43 mg/kg (1,430 g ai/ha 相当、慣行施用量の約 2.5 倍) の用量で処理し、最長 365 日間インキュベーションする好氣的土壌中運命試験が実施された。各土壌は非滅菌区及び滅菌区の両処理区で実施された。

非滅菌区の土壌で $^{14}\text{CO}_2$ は最大で処理 365 日後に 1.45%TAR~2.03%TAR であり、滅菌区で 0.8%TAR 以下であった。抽出残渣は経時的に増加し、処理 365 日後では 4.43%TAR~11.5%TAR であった。壤土の抽出残渣はさらに処理され、ソックスレー抽出画分が 3.7%TAR、土壌有機物との結合物が 3.0%TAR、フミン画分が 5.0%TAR 認められた。

365 日後の非滅菌区各土壌の抽出画分中の主要成分は未変化のチフルザミドで 71.3%TAR~79.1%TAR 認められた。主要分解物として [3] が最大 5.6%TAR、[2] が 1.5%TAR 以下認められたが、10%TAR 以上の分解物は検出されなかった。非極性中性代謝物が最大 3.4%TAR 認められた。

非滅菌区でのチフルザミドの推定半減期は砂壤土で 1,000 日、シルト質壤土で 1,300 日及び壤土で 992 日であった。(参照 1、12、56)

(3) 土壌表面光分解試験

シルト質壤土(米国)に [thi- ^{14}C]チフルザミド又は [phe- ^{14}C]チフルザミドを 74 mg/kg (1,890 g ai/ha、慣行施用量の約 3.3 倍) 添加し、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ で最長 30 日間、キセノン光 (591 又は 601 W/m²、波長 290 nm 以下をフィルターでカット) を照射して土壌表面光分解試験が実施された。

チフルザミドの推定半減期は 87~155 日であった。分解物 [2]、[3]、[5]、[6] 及び [24] が同定されたが、いずれも 4.6%TAR 以下であった。ほかに未知分解物が 2 種類検出されたが、0.4%TAR 以下であった。抽出残渣は経時的に増加し、最大で 4.6%TAR に達した。揮発物質は最大 6.6%TAR であった。(参照 1、13、56)

(4) 土壌吸着試験

チフルザミドを用いて、4 種類の土壌 [軽埴土①(北海道)、軽埴土②(岡山)、軽埴土③(和歌山) 及び砂質埴壤土(岡山)] における土壌吸着試験が実施された。

結果は表 22 に示されている。(参照 1、14、56)

表 22 チフルザミドの土壌吸着試験概要

土壌	軽埴土①	軽埴土②	軽埴土③	砂質埴壤土
K_{ads}	26.1	20.0	16.4	5.4
$K_{\text{ads}_{\text{oc}}}$	559	873	937	783

K_{ads} : Freundlich の吸着係数

$K_{\text{ads}_{\text{oc}}}$: 有機炭素含有率により補正した吸着係数

(5) 土壌吸脱着試験

2 種類の国内土壌 [埴壤土(滋賀) 及び砂壤土(茨城)]、4 種類の米国土壌 [砂壤土、シルト質壤土、壤土及び壤質砂土] 及び 1 種類の米国底質土 (2 ロ

ット) を用いて土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K^{ads} は 2.43~55.7、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K^{ads}_{oc} は 472~996、脱着係数 K^{des} は 3.89~97.8 であった。(参照 1、15、56)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験 (緩衝液及び自然水)

pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (塩化カリウム/ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液並びに自然水 (田面水、米国) に [thi/phe-¹⁴C]チフルザミドを添加し、25°C の暗所下で最長 30 日間インキュベートし、加水分解試験が実施された。

緩衝液中及び自然水中において処理 30 日後の主要成分は未変化のチフルザミドであり、残留量はそれぞれ 98.5% TAR (pH 5)、98.9% TAR (pH 7)、98.4% TAR (pH 9) 及び 98.7% TAR (自然水) であった。チフルザミドは各緩衝液中及び自然水中で安定であると考えられた。(参照 1、16、56)

(2) 水中光分解試験

pH 7 の滅菌緩衝液 (リン酸) 及び pH 8 の滅菌自然水 (田面水、米国) に [thi-¹⁴C]チフルザミド又は [phe-¹⁴C]チフルザミドを 1 mg/L 添加し、25°C ± 1°C で最長 15 日間、キセノン光 (346~441 W/m²、波長 300~1,100 nm) を照射して水中光分解試験が実施された。

推定半減期は表 23 に示されている。

照射区では、緩衝液中で 6.0% TAR~8.9% TAR が、自然水中で 1.0% TAR~6.4% TAR が ¹⁴CO₂ へ分解されたが、暗所対照区では最大で 0.02% TAR と微量であった。

滅菌緩衝液中の主要分解物は分解物 [5]、[24] 及び [25] で、それぞれ最大で 21% TAR、8.5% TAR 及び 3.9% TAR 認められた。

[thi-¹⁴C]チフルザミド及び [phe-¹⁴C]チフルザミドは滅菌自然水中で緩衝液中より速く光分解された。主要分解物は、[24]、[26] 及び [5] で、それぞれ最大で 24% TAR、23% TAR 及び 13% TAR 認められたほか、分解物 [25] が最大で 4.4% TAR 認められた。

チフルザミドは暗所区では分解されなかった。(参照 1、17、56)

表 23 チフルザミドの推定半減期 (日)

標識化合物 試験水	[thi- ¹⁴ C]チフルザミド		[phe- ¹⁴ C]チフルザミド	
	緩衝液	自然水	緩衝液	自然水
キセノン光	8.9	1.8	13.4	1.9
太陽光換算 ^a	37.1	8.8	51.4	9.2

^a: 北緯 35 度、春の太陽換算値

5. 土壌残留試験

沖積土・重埴土（福島）、洪積土・埴壤土（福島）、火山灰土・壤土（茨城）、沖積土・埴土（福井）、火山灰土・埴壤土（宮崎）、火山灰土・壤土（栃木）、洪積土・砂壤土（長野）及び洪積土・砂土（福岡）を用いて、チフルザミド並びに分解物[3]及び[4]を分析対象とした土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。

結果は表 24 に示されている。（参照 1、56）

表 24 土壌残留試験成績

試験	濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期 ^a (日)	
			チフルザミド+ 分解物[3]+分解物[4]	
容器内試験	湛水状態	沖積土・重埴土	230	
		火山灰土・壤土	365 以上	
		沖積土・埴土	365 以上	
		火山灰土・埴壤土	290	
	畑水分状態	0.6 mg/kg ¹⁾	火山灰土・壤土	97
			洪積土・砂土	206
ほ場試験	水田	1,600 g ai/ha ²⁾ (3 回)	沖積土・重埴土	7
			火山灰土・壤土	335
			沖積土・埴土	17
			火山灰土・埴壤土	98
	芝地	875 g ai/ha ³⁾ (2 回)	火山灰土・壤土	82
			洪積土・砂壤土	21
	裸地	525 g ai/ha ³⁾ (2 回)	洪積土・埴壤土	25
			洪積土・砂壤土	26.7

1)：純品、2)：粒剤、3)：フロアブル剤

a：推定半減期の数値は、分解生成物を親化合物に換算後、合算してチフルザミド分析値として算出された。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

水稻等を用いてチフルザミド及び代謝物[2]を分析対象とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。

チフルザミドの最大残留値は、可食部では散布 28 日後に収穫された玄米で認められた 0.48 mg/kg、非可食部では散布 21 日後の稲わらで認められた 17.3 mg/kg であった。代謝物[2]は玄米では検出限界未満であり、散布 67 日後の稲わらでは最大で 0.74 mg/kg 認められた。

海外において、高麗人参（生人参及び乾燥人参）を用い、チフルザミドを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 4 に示されている。

チフルザミドの最大残留値は、最終散布 21 日後に収穫された 1 年次及び 2 年次高麗人参（乾燥人参）の 0.94 mg/kg であった。（参照 1、54、56、61、62）

（2）乳汁移行試験

ホルスタイン種泌乳牛（一群各 2 頭）にチフルザミドを 20 及び 32 mg/頭で 1 日 1 回 7 日間カプセル経口投与し、乳汁移行試験が実施された。この投与量は、チフルザミドを 2 又は 3 回散布した最大残留量（10 又は 16 mg/kg 飼料）の稲わら 2 kg を摂取することを想定した量である。

投与 1 日後から最終投与 5 日後まで、乳汁及び血漿中のチフルザミドは検出限界未満（0.02 µg/g 未満）であった。（参照 1、18、56）

（3）後作物残留試験

水稻栽培の砂壤土又は火山灰土にチフルザミドを 800 又は 1,600 g ai/ha で湛水散布した水稻の刈り取り後、散布 39～105 日後に、はくさい、小麦、だいこん、ばれいしょ、えだまめ、キャベツ、レタス、ほうれんそう、にんじん、きゅうり、なす、さやいんげん、しゅんぎく及びとうもろこしを播種又は定植し、散布 84～315 日後に各作物を収穫し、各作物中のチフルザミド、代謝物[2]及び[4]を分析対象とした後作物残留試験が実施された。

その結果、散布 307 日後の小麦のわらに 0.40 mg/kg のチフルザミドが認められた。その他の作物については、チフルザミド並びに代謝物[2]及び[4]はいずれも検出限界未満であった。（参照 1、19、56）

（4）畜産物残留試験

① ウシ

泌乳牛（ホルスタイン・フリージアン種、一群雌 3 頭）に、コーン油による懸濁製剤に調製したチフルザミドを 17、51 及び 170 mg/kg 飼料相当の用量で 1 日 2 回、28～30 日間経口投与し、チフルザミド並びに代謝物[2]及び[8]を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 5 に示されている。

乳汁において、チフルザミド及び代謝物[2]の最大残留値は、170 mg/kg 飼料相当投与群における 3.11 及び 0.87 µg/g であった。代謝物[8]はいずれの投与群においても、検出されない又は定量限界（0.01 µg/g）未満であった。17 mg/kg 飼料相当投与群でのチフルザミド及び代謝物[2]の最大残留値は 0.14 及び 0.05 µg/g（投与 13 日）であった。

組織中におけるチフルザミド並びに代謝物[2]及び[8]の最大残留値は、170 mg/kg 飼料相当投与群における 6.28（脂肪）、8.00（肝臓）及び 0.16（肝臓）µg/g であった。17 mg/kg 飼料相当投与群におけるチフルザミド並びに代謝物[2]及び[8]の最大残留値は、0.39（脂肪）、0.47（肝臓）及び 0.03（腎臓）µg/g

であった。(参照 67、72)

② ニワトリ

産卵鶏 (Bovans Brown、一群雌 12 羽) にチフルザミドを 2.5、7.5 及び 25 mg/kg 飼料相当の用量で 28 日間混餌投与し、チフルザミド並びに代謝物[2]及び[15]を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 6 に示されている。

卵中において、チフルザミド及びアルコール体 (代謝物[2]及び[15]の含量) の最大残留値は、25 mg/kg 飼料相当投与群における 0.38 及び 0.46 µg/g であり、2.5 mg/kg 飼料相当投与群では 0.04 及び 0.05 µg/g であった。

組織中において、チフルザミド及びアルコール体 (代謝物[2]及び[15]の含量) の最大残留値は、25 mg/kg 飼料相当投与群における 0.89 (皮膚及び脂肪) 及び 0.45 (肝臓) µg/g であり、2.5 mg/kg 飼料相当投与群におけるチフルザミド及びアルコール体 (代謝物[2]及び[15]) の最大残留値は、0.06 (皮膚及び脂肪) 及び 0.05 (肝臓) µg/g であった。(参照 67、73)

(5) 魚介類における最大推定残留値

チフルザミドの公共用水域における環境中予測濃度 (水産 PEC) 及び生物濃縮係数 (BCF) を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

チフルザミドの水産 PEC は 1.0 ppb、BCF は 237 (試験魚種: コイ)、魚介類における最大推定残留値は 1.19 mg/kg であった。(参照 20)

(6) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の結果、別紙 5 及び 6 の畜産物残留試験の分析値並びに魚介類における最大推定残留値を用いて、チフルザミドを暴露評価対象物質とした際に食品中より摂取される推定摂取量が表 25 に示されている (詳細は別紙 7)。

なお、本推定摂取量の算定は、登録に基づく又は申請された使用方法から、チフルザミドが最大の残留を示す使用条件で全ての適用作物に使用され、かつ、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 25 食品中より摂取されるチフルザミドの推定摂取量

	国民平均 (体重: 55.1 kg)	小児(1~6 歳) (体重: 16.5 kg)	妊婦 (体重: 58.5 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重: 56.1 kg)
摂取量 (µg/人/日)	252	154	195	272

7. 一般薬理試験

チフルザミドを用い、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 26 に示されている。(参照 1、21、56)

表 26 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般症状 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄 各 3	0、20、 78、313、 1,250、 5,000、 (腹腔内)	78	313	313 mg/kg 体重以上 で認知力低下、運動 性低下、姿勢異常、 運動失調、筋緊張低 下、反射低下、自律 神経症状異常 1,250 mg/kg 体重以 上で全例死亡
		日本白色 種ウサギ	雄 3	0、313、 1,250、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
循環器系、 呼吸系	呼吸・血 圧・心電 図・心拍数	日本白色 種ウサギ	雄 3	0、 1,250、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし

・溶媒は全て 1%Tween80 が用いられた。

—：最小作用量は設定されず。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

チフルザミド（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 27 に示されている。（参照 1、22～26、56）

表 27 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口*	SD ラット 雌雄 各 5 匹	>6,500	>6,500	投与量：2,000、3,846、4,000、5,000、 6,000、6,500 mg/kg 体重 2,000 mg/kg 体重以上の雌雄で泌尿生殖器周辺 被毛汚れ、口・鼻周囲部赤色汚れ、自発運動低 下、軟便、下痢、粘液便、泌尿生殖器周囲・後 肢脱毛、運動失調、眼周囲分泌物、糞・尿減少 及び体温降下 6,500 mg/kg 体重投与群の雄で前胃多発性潰瘍 及びびらん 3,846 mg/kg 体重以上で死亡例あり
経口*	SD ラット 雌雄 各 5 匹	>5,000	>5,000	投与量：5,000 mg/kg 体重 雌雄：一過性糞尿着色、糞減少、毛づくろい不 良、顔面暗色部 死亡例なし
経口*	ICR マウス 雌雄 各 5 匹	>5,000	>5,000	投与量：5,000 mg/kg 体重 雌雄：軟便、黄褐色便及び泌尿生殖器周囲の黄 色汚れ 雌で自発運動低下（投与当日に発現し、翌日 には消失） 死亡例なし
経皮	NZW ウサギ 雌雄 各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入 ^a	SD ラット 雌雄 各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		鼻部周囲赤色・褐色痂皮、眼周囲痂皮形成 死亡例なし
		>5.0	>5.0	

*：溶媒はコーン油を用いた。

^a：4 時間暴露（ダスト）

マウスを用いた代謝物[4]及び[5]の急性経口毒性試験が実施された。

結果は表 28 に示されている。（参照 1、27、28、56）

表 28 急性経口毒性試験概要（代謝物[4]及び[5]）

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
[4]	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	軟便(雄)、肛門周囲汚れ(雌) 死亡例なし
[5]	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	体重減少(雄) 死亡例なし

注) 溶媒はコーン油を用いた。

(2) 急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）

交雑褐色採卵系ニワトリ（品種：Lohmann Brown）（一群雌 12 匹）を用いた強制経口（原体：0 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒：コーン油）投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。

本試験において、検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 1、29、56）

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼粘膜に対して軽度の刺激性が認められた。皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法及び Maximization 法）が実施され、Buehler 法では陰性であったが、Maximization 法において軽度の感作性が認められた。（参照 1、30～33、56）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 16 匹）を用いた、混餌（原体：0、40、200、1,000、5,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 29 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.6	13.4	67.3	322	620
	雌	3.4	16.9	82.3	382	691

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

5,000 ppm 以上投与群の雌で死亡例が認められた。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたため、無毒性量は雌雄とも 40 ppm（雄：2.6 mg/kg 体重/日、雌：3.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、34、56、57）

(肝細胞空胞化に関するメカニズム試験は [14. (1)] を参照。)

表 30 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> Chol、カルシウム及び無機リン増加 	<ul style="list-style-type: none"> 死亡(14 例：投与 6 日以降) 耳介退色及び脱水様症状(投与 8 日) RBC 減少 MCH 増加 AST、Cre 及びカルシウム増加 WBC 増加
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 糞量減少(投与 8 日以降) 体重減少(投与 0~8 日) GGT 及び BUN 増加 Glu 減少 腎盂腎炎^{§1} 	<ul style="list-style-type: none"> 死亡(1 例：投与 7 日) 糞量減少(投与 8 日以降) 体重減少(投与 0~8 日) 摂餌量減少(投与 1~8 日以降) Neu 増加 ALP、GGT、BUN 及び無機リン増加 Glu 及び Alb 減少 尿細管拡張/嚢胞^{§4} 腎盂腎炎
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 摂餌量減少(投与 1~8 日以降) ALP 増加 肝比重量³増加 	<ul style="list-style-type: none"> Ht 及び MCV 減少 MCHC 増加 Chol 増加 肝絶対及び比重量増加 小葉中心性肝細胞空胞化^{§2}
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制(投与 0~8 日以降)^{§5} 小葉中心性肝細胞空胞化^{§3} 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制(投与 0~8 日以降)^{§3,5}
40 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§1 : 5,000 ppm 投与群は有意差はないが投与の影響と判断した。

§2 : 1,000 ppm 投与群は有意差はないが投与の影響と判断した。

§3 : 200 ppm 投与群は有意差はないが投与の影響と判断した。

§4 : 10,000 ppm 投与群は有意差はないが投与の影響と判断した。

§5 : 5,000 ppm 以上投与群では投与 8 日以降に認められた。

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 16 匹) を用いた、混餌 (原体 : 0、50、500、2,500 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 31 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 31 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	500 ppm	2,500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.2	98.3	489	1,050
	雌	15.0	164	799	1,660

³ 体重比重量を比重量という (以下同じ。)

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制が、2,500 ppm 以上投与群の雌で腎絶対及び比重量減少等が認められたので、無毒性量は雄で 50 ppm (9.2 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (164 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、35、56)

表 32 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少(投与 1~2 週) ・ALP 増加 ・肝比重量増加 ・腎臓の単核細胞浸潤[§]、血管周囲リンパ球浸潤[§]、尿細管拡張/嚢胞[§]、糸球体癒着[§]、ボウマン嚢肥厚[§]、尿細管上皮過形成/再生[§]、蛋白/硝子円柱[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、Ht 及び Hb 減少 ・MCH 及び MCHC 増加 ・ALP 増加 ・肝比重量増加 ・脾ヘモジデリン沈着[§]
2,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・腎絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・腎絶対及び比重量減少 ・腎臓の単核細胞浸潤[§]、血管周囲リンパ球浸潤[§]、尿細管拡張/嚢胞^{§1}、糸球体萎縮、尿細管上皮過形成/再生、蛋白・硝子円柱、ボウマン嚢拡張[§]
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 3 週以降)^{§2} 	500 ppm 以下
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] : 有意差はないが投与の影響と判断した。

^{§1} : 2,500 ppm 投与群は有意差はないが投与の影響と判断した。

^{§2} : 2,500 ppm 投与群では投与 2 週以降に認められた。

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 5 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、1、30、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 2 例及び 300 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例で異常歩行 (後肢の脚弱による歩行不全) が散発的に最高で 6 回観察された。本所見は午前中 (投与前) に認められたが、午後には回復し、関連する病理組織学的所見は認められなかった。

本試験において、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で Chol 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 1、36、56、57)

表 33 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・歩行異常(2 例)[§] ・ALP 増加 ・肝比重量増加 ・副腎皮質空胞化及び過形成(1 例)[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・歩行異常(2 例)[§] ・体重増加抑制(投与 0~13 週)
300 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Chol 増加 ・副腎絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・歩行異常(1 例)[§] ・Chol 増加
30 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：有意差検定が実施されたか不明であるが、投与の影響と判断した。

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 7 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、1、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で ALP 及び Chol の増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 1、37、56、57）

表 34 1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・MCV 及び MCH 増加 ・視覚刺激反応欠如、脚力低下/失調性歩行、姿勢反応異常、眼球振盪(いずれも 6 例)[§](投与 3 か月以降) ・脊髄の神経線維軸索の断片化/変性及びミエリンの崩壊/変性の程度の増加[†] ・下小脳脚路の海綿状変性[#] 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 0~7 日以降)及び摂餌量減少(投与 1~7 日以降) ・MCV 及び MCHC 増加 ・視覚刺激反応欠如、脚力低下/失調性歩行、姿勢反応異常、眼球振盪(いずれも 4 例)[§](投与 3 か月以降) ・肝比重量増加
100 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・MCHC 増加 ・ALP 及び Chol 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 及び Chol 増加
10 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

神経病理学的検査について

†：3/3（病変を有する動物数/検査動物数）、#：1/3（病変を有する動物数/検査動物数）

§：有意差検定が実施されたか不明であるが、投与の影響と判断した。

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（慢性毒性試験群：一群雌雄各 10 匹、発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、2、10、30、100 及び 200 ppm：平均検体摂餌量は表 35 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 35 2年間慢性毒性/発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		2 ppm	10 ppm	30 ppm	100 ppm	200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.10	0.48	1.40	4.75	9.37
	雌	0.13	0.64	2.02	6.54	13.5

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞脂肪化が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm（雄：1.40 mg/kg 体重/日、雌：2.02 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 1、38、56、57）

（肝細胞空胞化に関するメカニズム試験は [14. (1)] を参照。）

表 36 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 ppm	・肝絶対及び比重量 [§] 増加	・肝絶対重量増加
100 ppm 以上	・小葉中心性肝細胞脂肪化 ^{§1}	・小葉中心性肝細胞脂肪化
30 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：有意差はないが投与の影響と判断した。

^{§1}：100 及び 200 ppm 投与群は有意差はないが投与の影響と判断した。

（3）18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、2、10、50、250 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 37 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 37 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		2 ppm	10 ppm	50 ppm	250 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.35	1.8	9.2	44.3	91.6
	雌	0.51	2.8	14.2	72.6	143

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 500 ppm（雄：91.6 mg/kg 体重/日、雌：143 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 1、39、56、57）

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、40、200 及び 600 ppm：平均検体摂取量は表 38 を参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 38 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	200 ppm	600 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	2.6	12.8	37.6
		雌	3.0	15.0	45.0
	F ₁ 世代	雄	2.8	14.1	42.8
		雌	3.3	16.2	50.0

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

親動物では 40 ppm 以上投与群の雄及び 200 ppm 以上投与群の雌で小葉中心性/中間帯肝細胞空胞化等が、児動物では F₁ 及び F₂ 世代の 600 ppm 投与群で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 40 ppm 未満（P 雄：2.6 mg/kg 体重/日未満、F₁ 雄：2.8 mg/kg 体重/日未満）、雌で 40 ppm（P 雌：3.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：3.3 mg/kg 体重/日）、児動物では雌雄とも 200 ppm（F₁ 雄：12.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：15.0 mg/kg 体重/日、F₂ 雄：14.1 mg/kg 体重/日、F₂ 雌：16.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 1、40、56）

（肝細胞空胞化に関するメカニズム試験は [14. (1)] を参照。）

表 39 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少(投与 1~8 日以降) ・肝絶対重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大[§]及び変異肝細胞巢[§] ・摂餌量減少(投与 1~8 日以降) 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・小葉中心性肝細胞肥大[§]及び変異肝細胞巢
	200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 58 日以降)^{§1} ・肝比重量増加 ・小葉中心性/中間帯肝細胞空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性/中間帯肝細胞空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量増加 ・小葉中心性/中間帯肝細胞空胞化
	40 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性/中間帯肝細胞空胞化 	40 ppm 毒性所見なし	40 ppm 毒性所見なし	40 ppm 毒性所見なし
児動物	600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制
	200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

§：有意差はないが投与の影響と判断した。

§1：600 ppm 投与群では投与 1~8 日以降に認められた。

(2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6~15 日に強制経口（原体：0、5、25 及び 125 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では 125 mg/kg 体重/日投与群で脱毛（妊娠 8 日以降）、流涎（妊娠 11~15 日）及び体重減少（妊娠 6~9 日）/体重増加抑制（妊娠 9~12 日）が認められた。

胎児では 125 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められた。

本試験において、無毒性量は母動物及び胎児とも 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 1、41、56）

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 7~19 日に強制経口（原体：0、10、25 及び 45 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では 45 mg/kg 体重/日投与群で削瘦、体重減少（妊娠 7~10 日以降）及び摂餌量減少（妊娠 7~19 日）が認められた。胎児では 45 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 1、42、56）

1 3. 遺伝毒性試験

チフルザミド（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO-K1BH4 系）を用いた遺伝子突然変異試験、ラット初代培養細胞を用いた UDS 試験、ラットを用いた染色体異常試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 40 に示されているとおり、全て陰性であったことから、チフルザミドに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 1、43～49、56）

表 40 遺伝毒性試験概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17、 <i>rec⁺</i>)、(M-45、 <i>rec⁻</i>)	500～20,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験①	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	313～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)		
	復帰突然変異試験②	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	10～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)		
遺伝子突然変異試験 (<i>Hprt</i> 遺伝子)	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO-K1BH4)	250～2,500 µg/mL (+/-S9)	陰性	
UDS 試験	Fischer ラット (雄 1 匹) (初代培養肝細胞)	0.001～50 µg/mL	陰性	
in vivo	染色体異常試験	SD ラット (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 15 匹)	雄：100、500、1,000 mg/kg 体重 雌：114、570、1,140 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

主として土壌由来の代謝物[4]及び[5]の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 41 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 1、50、51、56）

表 41 遺伝毒性試験概要（代謝物[4]及び[5]）

代謝物	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
[4]	in vitro	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株、WP2/pKM101 株、 WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	157～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
[5]			<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株、WP2/pKM101 株、 WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	157～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) 肝細胞空胞化のメカニズム試験（ラット）

90日間亜急性毒性試験（ラット）[10. (1)] 及び2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）[11. (2)] において肝細胞空胞化の増加が認められたので、肝細胞空胞化の毒性学的意義及び投与休止による可逆性を検討するため、SDラット（雄、対照群：38匹、検体投与群：52匹）に76日間混餌（原体：0及び5,000 ppm：平均検体摂取量は367 mg/kg 体重/日）投与後、54日間の回復期間を設定し、メカニズム試験が実施された。

① 投与期間と回復期間との比較

投与期間終了時（以下「76日間投与群」という。）及び回復期間終了時（以下「回復群」という。）に血液生化学、臓器重量等の検査が実施（15匹）された。

肝細胞空胞化のメカニズム試験（ラット）における76日間投与群及び回復群の比較は表42に示されている。

76日間投与群で観察された肝細胞空胞化は、電子顕微鏡による観察の結果、脂質の蓄積であると考えられた。また、回復群ではTG減少、肝比重量増加及び肝細胞空胞化には回復性が認められた。

表 42 肝細胞空胞化のメカニズム試験（ラット）における投与群及び回復群の比較

比較項目	76 日間投与群	回復群
体重	・ 体重増加抑制	
摂餌量	・ 摂餌量減少	
血液生化学的検査	・ ALP、GGT、HDLC、LDLC 及び T.Chol 増加 ・ TG 減少	・ TG 減少
肝臓生化学的検査	・ T.Chol 及び TG 増加 ・ PL(ホスファチジルコリン)増加 ・ PL(ホスファチジルエタノールアミン)減少	・ T.Chol 減少 ・ FFA(パルミチン酸、オレイン酸及びノナデカン酸)増加 ・ PL(ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン)減少
肝酵素検査	・ アルコールデヒドロゲナーゼ及びコハク酸デヒドロゲナーゼ減少 ・ ECOD、EROD 及び PROD 増加	・ パルミトイル CoA オキシダーゼ増加
臓器重量	・ 肝比重量増加	・ 肝比重量増加
病理組織学的検査	・ 小葉中心性肝細胞空胞化	

② 代謝試験

代謝物プロファイルを確認するため、対照群の動物 10 匹に試験開始 76 日目から 7 日間混餌（原体：5,000 ppm）投与し採取された肝臓並びに 76 日間投与群（15 匹）及び回復群（15 匹）で採取された肝臓を用いて、代謝試験が実施された。

7 日間投与後及び 76 日間投与後に採取された肝臓中のチフルザミド及びその代謝物は表 43 に示されている。

7 日間投与群では、カルボン酸体よりアルコール体が主要代謝物であった。回復群の肝臓中にはチフルザミド及び代謝物のいずれも認められなかった。

表 43 7 日間投与後及び 76 日間投与後に採取された肝臓中のチフルザミド及びその代謝物（ $\mu\text{g/g}$ ）

試験採取時期	7 日間投与後	76 日間投与後
チフルザミド	12	1.3
アルコール体	78	16
カルボン酸体	47	45

③ コハク酸デヒドロゲナーゼ活性測定

チフルザミド及びアルコール体のコハク酸デヒドロゲナーゼ活性に対する影響を検討するため、対照群の動物 2 匹から肝臓のミトコンドリア画分を調製し、*in vitro* 試験が実施された。

その結果、チフルザミド及びアルコール体はコハク酸デヒドロゲナーゼ活性を阻害することが示された。

肝細胞空胞化のメカニズム試験（ラット） [14. (1)] から、チフルザミド投与による脂質含有肝細胞空胞化及び生化学的変化には回復性が認められ、空胞形成は肝コハク酸デヒドロゲナーゼの阻害を含む脂質生合成が攪乱された結果、肝臓からの TG 移行が阻害されることに起因すると考えられた。（参照：1、52、56、57）

III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「チフルザミド」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、動物体内運命試験（ヤギ及びニワトリ）、畜産物残留試験（ウシ及びニワトリ）の成績等が新たに提出された。

¹⁴C で標識されたチフルザミドのラットを用いた動物体内運命試験の結果、吸収率は低用量群で 91.9%～93.8%、高用量群で 31.1%～59.0%と算出された。投与放射能は投与後 168 時間で尿及び糞中へ 85%**TAR** 以上が排泄され、主に糞中へ排泄された。

畜産動物を用いた体内運命試験の結果、主要成分は未変化のチフルザミドであった。10%**TRR** を超える代謝物として、ヤギでは代謝物[2]（乳汁、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪）及び[8]（腎臓）が、ニワトリでは代謝物[2]（卵、肝臓、筋肉及び脂肪）及び[15]（肝臓）が、それぞれ認められた。

¹⁴C で標識されたチフルザミドを用いた植物体内運命試験の結果、水稻、小麦及びらっかせい中の主要残留成分は未変化のチフルザミドであり、小麦の玄麦中に代謝物[3]が最大で 11.7%**TRR** 認められたほか、10%**TRR** を超える代謝物は認められなかった。

チフルザミド及び代謝物[2]を分析対象とした作物残留試験の結果可食部においてチフルザミドの最大残留値は玄米の 0.48 mg/kg であり、代謝物[2]は検出限界未満であった。

海外作物残留試験におけるチフルザミドの最大残留値は、高麗人参（乾燥人参）の 0.94 mg/kg であった。

チフルザミド並びに代謝物[2]及び[8]を分析対象化合物とした畜産物残留試験（ウシ）の結果、17 mg/kg 飼料相当投与群におけるチフルザミド並びに代謝物[2]及び[8]の最大残留値は 0.39（脂肪）、0.47（肝臓）及び 0.03（腎臓） $\mu\text{g/g}$ であった。チフルザミド並びに代謝物[2]及び[15]を分析対象化合物とした畜産物残留試験（ニワトリ）の結果、2.5 mg/kg 飼料相当投与群におけるチフルザミド及びアルコール体（代謝物[2]及び[15]の含量）の最大残留値は 0.06（皮膚及び脂肪）並びに 0.05（卵及び肝臓） $\mu\text{g/g}$ であった。魚介類におけるチフルザミドの最大推定残留値は 1.19 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、チフルザミド投与による影響は、主に肝臓（肝細胞空胞化等：ラット）、副腎（重量増加、副腎皮質空胞化：イヌ）、腎臓（尿細管拡張等）及び神経系（軸索及びミエリンの変性等：イヌ）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

植物体内運命試験及び畜産動物を用いた体内運命試験の結果、10%**TRR** を超える代謝物として、植物では代謝物[3]が、畜産動物では代謝物[2]、[8]及び[15]が認められたが、ラットにおいても検出される代謝物であったことから、農産物、畜産物及び魚介類中における暴露評価対象物質をチフルザミド（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 44 に、単回経口投与により惹起されると考えられる毒性影響等は表 45 にそれぞれ示されている。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、雄で無毒性量が設定できなかった (2.6 mg/kg 体重/日未満) が、より低い用量で長期間検討されたラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験では、雄の無毒性量として 1.40 mg/kg 体重/日が得られている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値が、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 1.40 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.014 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

また、チフルザミドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験の 25 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.25 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

ADI	0.014 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.40 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.25 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料①)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6～15 日
(投与方法)	強制経口投与

(ARfD 設定根拠資料②)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 7～19 日
(投与方法)	強制経口投与
(無毒性量)	25 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 44 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、40、200、1,000、 5,000、10,000 ppm 雄：0、2.6、13.4、 67.3、322、620 雌：0、3.4、16.9、 82.3、382、691	雄：2.6 雌：3.4	雄：13.4 雌：16.9	雌雄：体重増加抑制等
	2 年間慢 性毒性/ 発がん性 併合試験	0、2、10、30、100、 200 ppm 雄：0、0.10、0.48、 1.40、4.75、9.37 雌：0、0.13、0.64、 2.02、6.54、13.5	雄：1.40 雌：2.02	雄：4.75 雌：6.54	雌雄：小葉中心性肝細胞 脂肪化 (発がん性は認められな い)
	2 世代 繁殖試験	0、40、200、600 ppm P 雄：0、2.6、12.8、 37.6 P 雌：0、3.0、15.0、 45.0 F ₁ 雄：0、2.8、14.1、 42.8 F ₁ 雌：0、3.3、16.2、 50.0	親動物 P 雄：－ P 雌：3.0 F ₁ 雄：－ F ₁ 雌：3.3 児動物 P 雄：12.8 P 雌：15.0 F ₁ 雄：14.1 F ₁ 雌：16.2	親動物 P 雄：2.6 P 雌：15.0 F ₁ 雄：2.8 F ₁ 雌：16.2 児動物 P 雄：37.6 P 雌：45.0 F ₁ 雄：42.8 F ₁ 雌：50.0	親動物 雌雄：小葉中心性/中間帯 肝細胞空胞化等 児動物：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は 認められない)
	発生毒性 試験	0、5、25、125	母動物及び胎 児：25	母動物及び胎 児：125	母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重 (催奇形性は認められな い)
マウス	90 日間 亜急性毒 性試験	0、50、500、2,500、 5,000 ppm 雄：0、9.2、98.3、 489、1,050 雌：0、15.0、164、 799、1,660	雄：9.2 雌：164	雄：98.3 雌：799	雄：体重増加抑制 雌：腎絶対及び比重量減 少等
	18 か月 発がん性 試験	0、2、10、50、250、 500 ppm 雄：0、0.35、1.8、 9.2、44.3、91.6 雌：0.51、2.8、14.2、 72.6、143	雄：91.6 雌：143	雌雄：－	雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められな い)
ウサギ	発生毒性 試験	0、10、25、45	母動物及び 胎児：25	母動物及び 胎児：45	母動物：削瘦等 胎児：低体重 (催奇形性は認められな い)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、1、30、300、 1,000	雌雄：30	雌雄：300	雌雄：Chol 増加等
	1年間 慢性毒性 試験	0、1、10、100、 1,000	雌雄：10	雌雄：100	雌雄：Chol 増加等
ADI			NOAEL：1.40 SF：100 ADI：0.014		
ADI 設定根拠資料			ラット慢性毒性/発がん性併合試験		

ADI：一日摂取許容量、SF：安全係数、NOAEL：無毒性量

¹⁾：備考に最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

—：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

表 45 単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連するエンド ポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	雌雄：2,000、 3,846、4,000、 5,000、6,000、6,500	雌雄：－ 雌雄：自発運動低下、運動失調等
		雌雄：5,000	雌雄：－ 雌雄：毛づくろい不良
	発生毒性試験	0、5、25、125	母動物：25 母動物：体重減少
マウス	急性毒性試験	雌雄：5,000	雌雄：－ 雌雄：軟便、自発運動低下（雌）
ウサギ	発生毒性試験	0、10、25、45	母動物：25 母動物：体重及び摂餌量減少
ARfD			NOAEL：25 SF：100 ARfD：0.25
ARfD 設定根拠資料			ラット及びウサギ発生毒性試験

ARfD：急性参照用量、SF：安全係数、NOAEL：無毒性量

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

－：無毒性量は設定できなかった。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	化学名
2	<i>N</i> [2,6-ジブromo-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
3	<i>N</i> [2,6-ジブromo-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(カルボキシ)-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
4	<i>N</i> [2-ブromo-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(メチル)-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
5	2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボン酸
6	2,6-ジブromo-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンアミン
7	<i>N</i> (2,6-ジブromo-4-ヒドロキシフェニル)-2-(カルボキシ)-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
8	<i>N</i> (2,6-ジブromo-4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
9	<i>N</i> (2,6-ジブromo-4-ヒドロキシフェニル)-2-[(スルホオキシ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
10	<i>N</i> [2,6-ジブromo-3-ヒドロキシ-4-(スルホオキシ)フェニル]-2-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
11	<i>N</i> (2,6-ジブromo-4-ヒドロキシフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
12	<i>N</i> [2,6-ジブromo-4-ヒドロキシ-3-(メチルチオ)フェニル]-2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
13	<i>N</i> [2,6-ジブromo-4-ヒドロキシ-3-(メチルチオ)フェニル]-2-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
14	<i>N</i> [2,6-ジブromo-3-(メチルチオ)-4-(スルホオキシ)フェニル]-2-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド 又は <i>N</i> [2,6-ジブromo-3-(メチルチオ)-4-(ヒドロキシ)フェニル]-2-(スルホオキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
15	<i>N</i> [2,6-ジブromo-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(スルホオキシ)メチル-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
17	<i>N</i> (2,6-ジブromo-3,4-ジヒドロキシフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
18	3,5-ジブromo-4-[[[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾリル]カルボニル]アミノ]フェニル β-D-グルクロン酸抱合体
19	3,5-ジブromo-2-(メチルチオ)-4-[[[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾリル]カルボニル]アミノ]フェニル β-D-グルクロン酸抱合体
20	3,5-ジブromo-4-[[[2-ヒドロキシメチル-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾリル]カルボニル]アミノ]フェニル β-D-グルクロン酸抱合体
21	<i>N</i> (2,6-ジブromo-3,4-ジヒドロキシフェニル)-2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
24	4-ブromo-2-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾリル]-6-(トリフルオロメトキシ)ベンゾキサゾール
25	4-ブromo-6-(トリフルオロメトキシ)-2-[4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾリル]ベンゾキサゾール
26	2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
27	2,4-ジブromo-6-ヒドロキシ-3-[[[2-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾリル]カルボニル]アミノ]フェニル システイン抱合体

記号	化学名
28	2,4-ジブロモ-6-ヒドロキシ-3-[[[2-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾリル]カルボニル]アミノ]フェニル グルタチオン抱合体
29	2,4-ジブロモ-6-ヒドロキシ-3-[[[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾリル]カルボニル]アミノ]フェニル システイン抱合体
30	2,4-ジブロモ-6-ヒドロキシ-3-[[[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾリル]カルボニル]アミノ]フェニル グルタチオン抱合体
31	<i>N</i> [2,6-ジブロモ-4-(スルホオキシ)フェニル]-2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
32	<i>N</i> [2,6-ジブロモ-3-スルホオキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
33	<i>N</i> [2,6-ジブロモ-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-[[スルホオキシ]メチル]-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
34	<i>N</i> [2,6-ジブロモ-3-スルホオキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド
35	(5-(2,6-ジブロモ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニルカルバモイル)-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メチル β-D-グルクロン酸抱合体
A	未同定代謝物
B	未同定代謝物

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリフォスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BCF	生物濃縮係数
BUN	血液尿素窒素
Chol	コレステロール
C _{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
ECOD	エトキシマリン <i>O</i> -デエチラーゼ
EROD	エトキシレゾルフィン <i>O</i> -デエチラーゼ
FFA	遊離脂肪酸
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP)]
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HDLC	高密度リポタンパク質コレステロール
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDLC	低密度リポタンパク質コレステロール
MCH	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Neu	好中球数
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PL	リン脂質
PROD	ペントキシレゾルフィン <i>O</i> -デペンチラーゼ
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間

略称	名称
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績（国内）>

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					チフルザミド		代謝物[2]		チフルザミド		代謝物[2]	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 [玄米] 1990年度	1,600 ^G	1	3	57	0.09	0.09	<0.02	<0.02	0.11	0.11	<0.02	<0.02
				67	0.10	0.10	<0.02	<0.02	0.12	0.12	<0.02	<0.02
				77	0.12	0.11	<0.02	<0.02	0.12	0.12	<0.02	<0.02
		1	3	46	0.09	0.08	<0.02	<0.02	0.12	0.12	<0.02	<0.02
				56	0.10	0.09	<0.02	<0.02	0.13	0.12	<0.02	<0.02
				66	0.07	0.06	<0.02	<0.02	0.08	0.08	<0.02	<0.02
水稲 [稲わら] 1990年度	1,600 ^G	1	3	57	12.0	11.5	0.51	0.50	12.4	12.0	0.61	0.60
				67	13.2	12.9	0.57	0.56	8.65	8.34	0.74	0.74
				77	10.2	9.74	0.52	0.51	8.58	8.31	0.64	0.63
		1	3	46	9.81	9.48	0.22	0.21	12.1	12.0	0.48	0.45
				56	10.2	9.96	0.27	0.26	5.99	5.98	0.34	0.34
				66	2.27	2.24	0.14	0.14	3.13	3.10	0.24	0.24
水稲 [玄米] 1990年度	1,600 ^G	1	3	53					0.04	0.04	<0.02	<0.02
				63					0.03	0.03	<0.02	<0.02
				73					<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
		1	3	51					0.06	0.06	<0.02	<0.02
				61					0.04	0.04	<0.02	<0.02
				71					0.06	0.06	<0.02	<0.02
水稲 [稲わら] 1990年度	1,600 ^G	1	3	57					0.06	0.06	<0.02	<0.02
				67					0.06	0.06	<0.02	<0.02
				77					0.05	0.05	<0.02	<0.02
		1	3	53					4.29	4.12	0.29	0.28
				63					3.20	3.15	0.26	0.26
				73					3.06	2.98	0.20	0.20
1	3	51					5.02	4.87	0.10	0.10		
		61					2.87	2.82	0.08	0.08		
		71					1.82	1.82	0.07	0.06		
水稲 [玄米] 1997年度	1.5 g/箱 ^{G*}	1	1	132	<0.01	<0.01			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				121	<0.01	<0.01			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	1	132	0.23	0.22			0.24	0.23	<0.02	<0.02
				121	0.38	0.38			0.41	0.40	<0.02	<0.02
水稲 [玄米] 2012年度	1.5 g/箱 ^{G*} (1回処理) + 158 ^{SC} (2回散布)	1	3	7					0.32	0.32		
				14					0.31	0.31		
				21					0.45	0.44		
	1	3	28					0.48	0.48			
			35					0.34	0.34			
1	3	7					0.31	0.31				
		14					0.31	0.31				
		21					0.44	0.44				
1	3	28					0.48	0.48				
		35					0.34	0.34				

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					チフルザミド		代謝物[2]		チフルザミド		代謝物[2]	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 [籾米] 2012年度	1.5 g/箱 ^{G*} (1回処理) + 158 ^{SC} (2回散布)	1	3	7	/	/	/	/	1.99	1.98	/	
	14			1.29					1.29			
				21					1.55	1.55		
				28					1.42	1.40		
				35					0.80	0.80		
水稲 [稲わら] 2012年度	1.5 g/箱 ^{G*} (1回処理) + 158 ^{SC} (2回散布)	1	3	7	/	/	/	/	1.76	1.75	/	
	14			1.23					1.22			
				21					1.86	1.82		
				28					1.29	1.28		
				35					0.70	0.70		
水稲 [稲わら] 2012年度	1.5 g/箱 ^{G*} (1回処理) + 158 ^{SC} (2回散布)	1	3	7	/	/	/	/	6.19	6.15	/	
	14			6.09					5.98			
				21					4.88	4.76		
				28					4.49	4.46		
				35					3.76	3.68		
だいず [乾燥子実] 2013年度	0.422 g/kg 種子 ^{SC**} (種子塗沫 処理)	1	1	187	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	
		1	1	148	<0.01	<0.01						
ばれいしょ [塊茎] 2012年度	種いも重 量の3%吹 付け (200倍希 积液 ^{SC})	1	1	90	/	/	/	/	<0.01	<0.01	/	
		1	1	64					<0.01	<0.01		
てんさい [根部] 2013年度	0.211 g/ペ ーパーポ ット1冊 (灌注 ^{SC})	1	1	159	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	
		1	1	170	<0.01	<0.01						
稲 [植物体 全体] 2007年度	1.5 g/箱 ^{G*} (育苗箱散 布)	1	1	120	0.03	0.03	/	/	0.03	0.03	/	
		1	1	120	0.08	0.08			0.03	0.03		
				103	0.10	0.10	/	/	0.07	0.06	/	
				103	0.13	0.12			0.05	0.05		

G : 3.0%粒剤、SC : 21.1%フロアブル剤

* : 3.0%箱粒剤を 50 g/箱散布

** : 21.1%フロアブル剤を 2 mL/kg 種子処理

/ : 実施せず

<別紙 4 : 作物残留試験成績 (海外) >

作物 (分析部位) 実施年	処理量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
高麗人参 1 年次 (生人参) 2003~2004 年	350 ^{WP}	3	31	0.42
		4	27	0.70
		4	21	0.89
高麗人参 2 年次 (生人参) 2003~2004 年	350 ^{WP}	3	35	0.56
		4	28	0.78
		4	21	0.93
高麗人参 1 年次 (乾燥人参) 2003~2004 年	350 ^{WP}	3	31	0.45
		4	27	0.70
		4	21	0.94
高麗人参 2 年次 (乾燥人参) 2003~2004 年	350 ^{WP}	3	35	0.56
		4	28	0.78
		4	21	0.94

^{WP} : 水和剤

<別紙 5 : 畜産物残留試験成績 (泌乳牛) >

試料	投与群 (mg/kg 飼料相 当)	試料 採取日 ^a (日)	残留値(μg/g)							
			チフルザミド		[2]		[8]		チフルザミド、 [2]及び[8]の 含量 ^b	
			最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値
乳汁	17	1	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	ND	ND	0.02	0.02
		4	0.08	0.07	0.03	0.02	ND	ND	0.10	0.09
		7	0.09	0.08	0.03	0.03	ND	ND	0.12	0.11
		10	0.08	0.07	0.04	0.03	ND	ND	0.11	0.10
		13	0.14	0.10	0.04	0.04	ND	ND	0.18	0.13
		16	0.07	0.06	0.03	0.03	ND	ND	0.11	0.08
		19	0.07	0.06	0.03	0.03	ND	ND	0.10	0.09
		22	0.08	0.06	0.05	0.03	ND	ND	0.12	0.09
		25	0.10	0.07	0.02	0.02	<LOQ	<LOQ	0.11	0.09
	28	0.09	0.07	0.03	0.02	<LOQ	<LOQ	0.11	0.09	
	51	1	0.03	0.02	<LOQ	<LOQ	ND	ND	0.04	0.03
		4	0.52	0.29	0.10	0.07	ND	ND	0.61	0.37
		7	0.64	0.34	0.12	0.09	<LOQ	<LOQ	0.78	0.43
		10	0.80	0.40	0.18	0.11	ND	ND	0.98	0.50
		13	0.51	0.30	0.13	0.09	ND	ND	0.64	0.38
		16	0.48	0.26	0.14	0.08	ND	ND	0.61	0.34
		19	0.44	0.30	0.12	0.08	<LOQ	<LOQ	0.56	0.39
		22	0.46	0.27	0.13	0.08	ND	ND	0.59	0.35
		25	0.34	0.24	0.10	0.09	<LOQ	<LOQ	0.44	0.33
	28	0.38	0.25	0.09	0.08	ND	ND	0.46	0.32	
	170	1	0.07	0.05	<LOQ	<LOQ	ND	ND	0.07	0.06
		4	1.89	1.53	0.46	0.36	<LOQ	<LOQ	2.25	1.88
		7	2.22	1.73	0.59	0.44	ND	ND	2.67	2.16
		10	2.80	1.68	0.56	0.43	<LOQ	<LOQ	3.34	2.11
		13	1.32	1.18	0.52	0.37	<LOQ	<LOQ	1.77	1.54
		16	1.27	1.19	0.51	0.35	<LOQ	<LOQ	1.78	1.53
		19	2.75	1.67	0.63	0.48	<LOQ	<LOQ	3.36	2.14
		22	2.93	1.77	0.87	0.62	<LOQ	<LOQ	3.78	2.38
25		2.38	1.66	0.73	0.60	<LOQ	<LOQ	3.10	2.25	
28	3.11	1.85	0.68	0.50	<LOQ	<LOQ	3.78	2.34		
肝臓	17	29	0.16	0.15	0.47	0.39	0.02	0.02	0.61	0.54
	51	30	0.82	0.52	2.33	1.77	0.08	0.06	3.16	2.31
	170	31	3.98	2.65	8.00	6.98	0.16	0.14	11.6	9.59
腎臓	17	29	0.12	0.09	0.12	0.11	0.03	0.02	0.25	0.22
	51	30	0.43	0.29	0.61	0.40	0.09	0.06	1.05	0.74
	170	31	2.43	1.86	3.34	2.38	0.14	0.11	5.83	4.30
脂肪	17	29	0.39	0.31	0.07	0.06	<LOQ	<LOQ	0.46	0.38
	51	30	0.94	0.75	0.21	0.17	<LOQ	<LOQ	1.10	0.94
	170	31	6.28	4.73	1.20	0.98	0.01	0.01	7.46	5.70
筋肉	17	29	0.05	0.04	0.04	0.03	<LOQ	<LOQ	0.09	0.07
	51	30	0.17	0.13	0.24	0.16	<LOQ	<LOQ	0.42	0.29
	170	31	0.97	0.73	1.17	0.87	<LOQ	<LOQ	2.12	1.58

ND : 検出されず、<LOQ : 定量限界 (0.01 μg/g) 未満

^a : 投与開始からの日数

^b : 代謝物[2]及び[8]の残留値はチフルザミドに換算して計算した (換算係数はそれぞれ 0.971 及び 1.15)。

・一部に定量限界未満を含むデータの合計を計算する場合は、定量限界を検出したものとして扱った。

<別紙 6 : 畜産物残留試験成績 (産卵鶏) >

試料	投与群 (mg/kg 飼料相 当)	試料 採取日 ^a (日)	残留値(μg/g)					
			チフルザミド		[2]及び[15]の 含量		チフルザミド、 [2]及び[15]の 含量 ^b	
			最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値
卵	2.5	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		4	0.01	0.01	0.02	0.02	0.03	0.03
		7	0.03	0.02	0.04	0.04	0.06	0.06
		10	0.03	0.03	0.04	0.04	0.06	0.06
		13	0.04	0.03	0.05	0.04	0.09	0.07
		16	0.03	0.02	0.04	0.03	0.06	0.06
		19	0.03	0.02	0.04	0.04	0.06	0.06
		22	0.03	0.02	0.04	0.03	0.07	0.06
		25	0.03	0.03	0.05	0.04	0.08	0.06
	28	0.02	0.02	0.04	0.03	0.06	0.06	
	7.5	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		4	0.03	0.03	0.05	0.04	0.07	0.07
		7	0.06	0.06	0.09	0.09	0.15	0.14
		10	0.06	0.06	0.10	0.10	0.16	0.15
		13	0.07	0.06	0.11	0.10	0.18	0.16
		16	0.08	0.07	0.11	0.10	0.18	0.17
		19	0.07	0.07	0.11	0.11	0.18	0.18
		22	0.06	0.05	0.09	0.08	0.16	0.14
		25	0.07	0.05	0.09	0.08	0.16	0.14
	28	0.07	0.06	0.11	0.10	0.17	0.16	
	25	1	<LOQ	<LOQ	ND	ND	<LOQ	<LOQ
		4	0.17	0.14	0.20	0.18	0.34	0.32
		7	0.32	0.27	0.36	0.32	0.67	0.58
		10	0.38	0.31	0.42	0.39	0.79	0.69
		13	0.33	0.29	0.40	0.38	0.70	0.66
		16	0.33	0.29	0.37	0.34	0.69	0.62
		19	0.37	0.31	0.39	0.37	0.74	0.67
		22	0.36	0.31	0.41	0.40	0.76	0.69
25		0.33	0.32	0.46	0.44	0.77	0.74	
28	0.31	0.27	0.39	0.38	0.69	0.64		
肝臓	2.5	29 or 30	0.02	0.02	0.05	0.04	0.07	0.06
	7.5		0.05	0.05	0.12	0.12	0.17	0.16
	25		0.30	0.24	0.45	0.42	0.74	0.65
筋肉	2.5	29 or 30	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	7.5		0.02	0.02	0.02	0.01	0.04	0.03
	25		0.11	0.08	0.05	0.05	0.16	0.13
皮膚 及び 脂肪	2.5	29 or 30	0.06	0.05	0.01	0.01	0.07	0.07
	7.5		0.16	0.15	0.04	0.04	0.20	0.19
	25		0.89	0.72	0.16	0.14	1.05	0.85

ND : 検出されず、<LOQ : 定量限界 (0.01 μg/g) 未満

^a : 投与開始からの日数

^b : 代謝物[2]及び[15]の残留値はチフルザミドに換算して計算した (換算係数は 0.971)。

・一部に定量限界未満を含むデータの合計を計算する場合は、定量限界を検出したものとして扱った。

<別紙 7 : 推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重 : 55.1kg)		小児(1~6歳) (体重 : 16.5kg)		妊婦 (体重 : 58.5kg)		高齢者(65歳以上) (体重 : 56.1kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)
米(玄米をいう。)	0.48	164	78.8	85.7	41.1	105	50.5	180	86.5
牛・筋肉と脂肪	0.39	15.3	5.97	9.7	3.78	20.9	8.15	9.9	3.86
牛・肝臓	0.16	0.1	0.02	0.0	0.00	1.4	0.22	0.0	0.00
牛・腎臓	0.12	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00
牛・その他食用部分	0.39	0.5	0.20	0.0	0.00	3.4	1.33	0.4	0.16
豚・筋肉と脂肪	0.39	42.0	16.4	33.4	13.0	43.2	16.9	30.6	11.9
豚・肝臓	0.16	0.1	0.02	0.5	0.08	0.0	0.00	0.1	0.02
豚・腎臓	0.12	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00
豚・その他食用部分	0.39	0.6	0.23	0.3	0.12	0.1	0.04	0.4	0.16
その他陸棲哺乳類・筋肉と脂肪と肝臓と腎臓と食用部分	0.39	0.4	0.16	0.1	0.04	0.4	0.16	0.4	0.16
鶏・筋肉と脂肪	0.06	18.7	1.12	13.6	0.82	19.8	1.19	13.9	0.83
鶏・肝臓	0.02	0.7	0.01	0.5	0.01	0.0	0	0.8	0.02
鶏・その他食用部分	0.06	1.9	0.11	1.2	0.07	2.9	0.17	1.4	0.08
その他家きん・筋肉と脂肪と肝臓と腎臓と食用部分	0.06	0.1	0.01	0.0	0.00	0.0	0.00	0.1	0.01
乳	0.14	264	37.0	332	46.5	365	51.0	216	30.2
鶏卵	0.04	41.3	1.65	32.8	1.31	47.8	1.91	37.7	1.51
その他家きん・卵	0.04	0.3	0.01	0.4	0.02	0.3	0.01	0.3	0.01
魚介類	1.19	93.1	111	39.6	47.1	53.2	63.3	115	137
合計			252		154		195		272

- ・作物残留値は、申請されている使用時期・回数の子フルザミドの平均残留値のうち最大のものを用いた(別紙3参照)。
- ・だいた、ばれいしょ及びてんさいのデータは全て定量限界未満であったため、摂取量の計算に用いていない。
- ・牛(筋肉と脂肪、肝臓、腎臓及びその他食用部分)及び乳に関する畜産物残留値は、飼料として利用される作物における子フルザミドの残留値を考慮して、泌乳牛の 17 mg/kg 飼料相当投与群における子フルザミドの最大残留値を用いた。
- ・豚の畜産物残留値は、泌乳牛に係る推定摂取量の算出に用いた残留値を豚の同じ種類の組織に用いた。
- ・鶏(筋肉と脂肪、肝臓及びその他食用部分)及び鶏卵に関する畜産物残留値は、飼料として利用される作物における子フルザミドの残留値を考慮して、産卵鶏の 2.5 mg/kg 飼料相当投与群における子フルザミドの最大残留値を用いた。
- ・その他陸棲哺乳類及びその他家きんにおける残留値は、泌乳牛及び産卵鶏に係る推定摂取量の算出に用いた残留値のうち最大値をそれぞれ用いた。
- ・魚介類の残留値は、最大推定残留値を用いた。
- ・「ff」：平成 17~19 年の食品摂取頻度・摂取量調査(参照 63)の結果に基づく食品摂取量(g/人/日)
- ・「摂取量」：残留値及び摂取量から求めた子フルザミドの推定摂取量(µg/人/日)

<参照>

- 1 農薬抄録チフルザミド（殺菌剤）（平成 22 年 5 月 17 日改訂）：日産化学工業株式会社、一部公表
- 2 ラットにおける排泄及び組織分布試験（GLP 対応）：モンサント社（米国）、1990 年、未公表
- 3 ラットにおける血漿中濃度推移（GLP 対応）：モンサント社（米国）、1990 年、未公表
- 4 ラットにおける吸収、分布、排泄（GLP 対応）：モンサント社（米国）、1992 年、未公表
- 5 ラットにおける代謝試験（GLP 対応）：モンサント社（米国）、1993 年、未公表
- 6 ラットにおける胆汁排泄試験（GLP 対応）：ローム・アンド・ハース社（米国）、1996 年、未公表
- 7 ラットにおける胆汁排泄試験（代謝物の同定）（GLP 対応）：XenoBiotic Laboratories, Inc（米国）、1997 年、未公表
- 8 水稻における代謝（GLP 対応）、モンサント社（米国）、1990 年、未公表
- 9 小麦における代謝（GLP 対応）：モンサント社（米国）、1992 年、未公表
- 10 落花生における代謝（GLP 対応）：モンサント社（米国）、1993 年、未公表
- 11 好氣的湛水土壤代謝（GLP 対応）：モンサント社（米国）、1991 年、未公表
- 12 好氣的土壤代謝（GLP 対応）：モンサント社（米国）、1991 年、未公表
- 13 土壤表面光分解（参考）（GLP 対応）：バテル社（米国）、1992 年、未公表
- 14 土壤吸着試験：モンサント社（米国）、1992 年、未公表
- 15 土壤吸脱着試験（GLP 対応）：スプリングボーン社、1992 年、未公表
- 16 加水分解試験（GLP 対応）：モンサント社（米国）、1991 年、未公表
- 17 水中光分解試験（GLP 対応）：モンサント社（米国）、1992 年、未公表
- 18 乳牛における乳汁中残留試験：日本モンサント生物化学研究所、1992 年、未公表
- 19 チフルザミド 2%粒剤を用いた水田後作物残留試験：ローム・アンド・ハース・ジャパン社、日本モンサント社、1992 年及び 1996 年、未公表
- 20 チフルザミドの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 21 薬理試験：(財)残留農薬研究所、1991 年、未公表
- 22 ラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：ウィル・リサーチ・ラボラトリーズ社（米国）、1989 年、未公表
- 23 ラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：スプリングボーン・ラボラトリーズ社（米国）、1993 年、未公表
- 24 マウスを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：ウィル・リサーチ・ラボラトリーズ社（米国）、1989 年、未公表
- 25 ウサギを用いた急性経皮毒性試験（GLP 対応）：ウィル・リサーチ・ラボラト

- リーズ社（米国）、1989年、未公表
- 26 ラットを用いた急性吸入毒性試験（GLP 対応）：モンサント社環境衛生研究所（米国）、1990年、未公表
- 27 代謝物 4 のマウスを用いた急性経口投与毒性試験（GLP 対応）：(株)実医研、1995年、未公表
- 28 代謝物 5 のマウスを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：(株)実医研、1995年、未公表
- 29 急性遅発性神経毒性（GLP 対応）：ハンチンドン・ライフサイエンス（英国）、1996年、未公表
- 30 ウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：ウィル・リサーチ・ラボラトリーズ社（米国）、1989年、未公表
- 31 ウサギを用いた眼刺激性試験（GLP 対応）：ウィル・リサーチ・ラボラトリーズ社（米国）、1989年、未公表
- 32 モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）（GLP 対応）：ウィル・リサーチ・ラボラトリーズ社（米国）、1989年、未公表
- 33 モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）（GLP 対応）：(財)残留農薬研究所、1996年、未公表
- 34 ラットを用いた飼料混入投与による亜急性経口毒性試験（GLP 対応）：モンサント社環境衛生研究所（米国）、1991年、未公表
- 35 マウスを用いた飼料混入投与による亜急性経口毒性試験（GLP 対応）：モンサント社環境衛生研究所（米国）、1990年、未公表
- 36 イヌを用いたゼラチンカプセル投与による亜急性経口毒性試験（GLP 対応）：GLP 対応）：モンサント社環境衛生研究所（米国）、1991年、未公表
- 37 イヌを用いたゼラチンカプセル投与による 1 年間慢性経口毒性試験（GLP 対応）：モンサント社環境衛生研究所（米国）、1992年、未公表
- 38 ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験（GLP 対応）、モンサント社環境衛生研究所（米国）、1992年、未公表
- 39 マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験（GLP 対応）：モンサント社環境衛生研究所（米国）、1993年、未公表
- 40 ラットを用いた繁殖毒性試験（GLP 対応）：モンサント社環境衛生研究所（米国）、1992年、未公表
- 41 ラットを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：ウィル・リサーチ・ラボラトリーズ社（米国）、1990年、未公表
- 42 ウサギを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：ウィル・リサーチ・ラボラトリーズ社（米国）、1991年、未公表
- 43 細菌を用いた復帰変異性試験（GLP 対応）：(財)残留農薬研究所、1995年、未公表
- 44 細菌を用いた復帰変異性試験（GLP 対応）：SRI International、1991年、未

公表

- 45 CHO 培養細胞を用いた HGPRT 試験 (GLP 対応) : モンサント社環境衛生研究所 (米国)、1991 年、未公表
- 46 ラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験 (GLP 対応) : マイクロバイオリジカル・アソシエイト社 (米国)、1992 年、未公表
- 47 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : モンサント社環境衛生研究所 (米国)、1991 年、未公表
- 48 細菌を用いた DNA 修復試験 (GLP 対応) : (財)残留農薬研究所、1990 年、未公表
- 49 ラット初代培養細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成試験 (GLP 対応) : スタンフォード研究所 (米国)、1990 年、未公表
- 50 代謝物 4 の細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : (株) 実医研、1995 年、未公表
- 51 代謝物 5 の細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : (株) 実医研、1995 年、未公表
- 52 ラットを用いた肝細胞空胞化のメカニズム試験 : モンサント社環境衛生研究所 (米国)、1993 年、未公表
- 53 食品健康影響評価について (平成 22 年 8 月 11 日付、厚生労働省発食安 0811 第 7 号)
- 54 Thifluzamide 7% の液状水和剤の作物 (人参) 残留性試験、未公表
- 55 食品健康影響評価に係る追加資料の提出について (平成 22 年 11 月 12 日付け食安基発 1112 第 2 号)
- 56 農薬抄録チフルザミド (殺菌剤) (平成 23 年 11 月 8 日改訂) : 日産化学工業株式会社、一部公表
- 57 食品健康影響評価に係る追加資料の提出について (チフルザミド) : 日産化学工業株式会社、未公表
- 58 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 24 年 10 月 1 日付け府食第 864 号)
- 59 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生労働省告示第 370 号) の一部を改正する件 (平成 26 年厚生労働省告示第 66 号)
- 60 食品健康影響評価について (平成 27 年 8 月 4 日付、厚生労働省発食安 0804 第 3 号)
- 61 農薬抄録チフルザミド (殺菌剤) (平成 26 年 11 月 28 日改訂) : 日産化学工業株式会社、一部公表
- 62 作物残留試験成績 : 日産化学工業株式会社、未公表
- 63 平成 17~19 年の食品摂取頻度・摂取量調査 (薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日)
- 64 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 28 年 1 月 26 日付け府食第 26

- 号)
- 65 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 29 年厚生労働省告示 176 号）
 - 66 食品健康影響評価について（平成 31 年 3 月 19 日厚生労働省発生食 0319 第 3 号）
 - 67 農薬抄録 チフルザミド（殺菌剤）（平成 30 年 4 月 13 日改訂）：日産化学株式会社、2018 年、一部公表
 - 68 The Metabolism of $^{14}\text{C}/^{13}\text{C}$ -MON 24000 in Lactating Goats. Part I. Animal Dosing, Sample Collection and Radiochemical Analysis（GLP 対応）：Monsanto Agricultural Company、1992 年、未公表
 - 69 The Metabolism of $^{14}\text{C}/^{13}\text{C}$ -MON 24000 in Lactating Goats. Part II. Quantification, Characterization and Identification of Metabolites in Milk and Tissue（GLP 対応）：Monsanto Agricultural Company、1993 年、未公表
 - 70 Nature of ^{14}C -RH-130753 Residues in Laying Hen（GLP 対応）：ABC Laboratories, Inc.、2000 年、未公表
 - 71 Thifluzamide: Metabolism in Laying Hens（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2013 年、未公表
 - 72 Thifluzamide: Residues of Thifluzamide and its Metabolites in Milk and Tissues of Dairy Cows（GLP 対応）：Envigo CRS Limited、2016 年、未公表
 - 73 Thifluzamide: Residues of Thifluzamide and its Metabolites in Eggs and Tissues of Laying Hens（GLP 対応）：Envigo CRS Limited、2016 年、未公表