

農薬評価書

シラフルオフェン

2008年1月

食品安全委員会

目 次 頁

○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
○ 要約	4
I. 評価対象農薬の概要	5
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 開発の経緯	5
II. 安全性に係る試験の概要	6
1. 動物体内運命試験	6
(1) 薬物動態	6
(2) 排泄	6
(3) 体内分布(単回投与)	7
(4) 体内分布(反復投与)	7
(5) 代謝物同定・定量	8
2. 植物体内運命試験	8
(1) 水稻	8
(2) りんご	9
(3) キャベツ	9
3. 土壌中運命試験	10
(1) 好氣的土壌中運命試験	10
(2) 好氣的湛水土壌中運命試験	10
(3) 嫌氣的土壌中運命試験	10
(4) 土壌吸着試験	11
4. 水中運命試験	11
(1) 加水分解試験	11
(2) 水中光分解試験	11
5. 土壌残留試験	12
6. 作物等残留試験	12
(1) 作物残留試験	12
(2) 魚介類における最大推定残留値	12
7. 乳汁移行試験	12

8. 一般薬理試験	13
9. 急性毒性試験	14
(1) 急性毒性試験(原体及び代謝物)	14
(2) 急性遅発性神経毒性試験	15
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	15
11. 亜急性毒性試験	16
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	16
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	16
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	16
12. 慢性毒性試験及び発がん性試験	17
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)①	17
(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)②	17
(3) 2年間慢性毒性／発がん性併合試験(ラット)	18
(4) 2年間発がん性試験(マウス)	18
13. 生殖発生毒性試験	19
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	19
(2) 発生毒性試験(ラット)	20
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	20
14. 遺伝毒性試験	20
Ⅲ. 食品健康影響評価	22
・ 別紙1: 代謝物/分解物略称	25
・ 別紙2: 検査値等略称	26
・ 別紙3: 作物残留試験成績	27
・ 参照	33

<審議の経緯>

1995年	4月	26日	初回農薬登録
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照1）
2007年	10月	1日	農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼（魚介類、適用拡大：もも）
2007年	10月	12日	厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1012001号）、関係書類の接受（参照2～4）
2007年	10月	18日	第211回食品安全委員会（要請事項説明）（参照5）
2007年	10月	26日	第10回農薬専門調査会確認評価第一部会（参照6）
2007年	12月	5日	第32回農薬専門調査会幹事会（参照7）
2007年	12月	13日	第219回食品安全委員会（報告）
2007年	12月	13日	より2008年1月11日 国民からの御意見・情報の募集
2008年	1月	15日	農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2008年	1月	17日	第222回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

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

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

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

要 約

ピレスロイド系殺虫剤である「シラフルオフエン」(CAS No. 105024-66-6)について、農薬抄録を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(水稻、りんご及びキャベツ)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット、マウス及びウサギ)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、シラフルオフエン投与による影響は、主に肝臓及び精巣に認められた。発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の11.0 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として安全係数100で除した0.11 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：シラフルオフエン

英名：silaf luofen (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：4-エトキシフェニル[3-(4-フルオロ-3-フェノキシフェニル)プロピル]
ジメチルシラン

英名：4-ethoxyphenyl[3-(4-fluoro-3-phenoxyphenyl)propyl]
dimethylsilane

CAS (No. 105024-66-6)

和名：(4-エトキシフェニル)[3-(4-フルオロ-3-フェノキシフェニル)プロピル]
ジメチルシラン

英名：(4-ethoxyphenyl)[3-(4-fluoro-3-phenoxyphenyl)propyl]
dimethylsilane

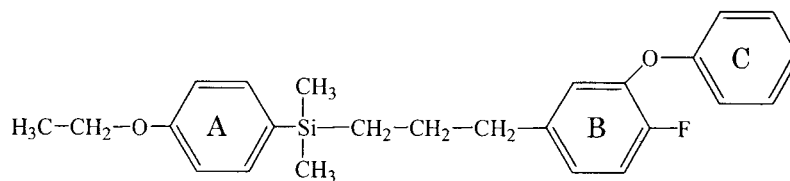
4. 分子式

$C_{25}H_{29}FO_2Si$

5. 分子量

408.6

6. 構造式



7. 開発の経緯

シラフルオフエンは、1984年に日本（大日本除虫菊株式会社）で、1985年にドイツ（ヘキスト、現バイエルクロップサイエンス社）でそれぞれ独自に開発されたケイ素原子を有するピレスロイド系殺虫剤であり、昆虫の神経膜のナトリウムイオン透過性を変化させ、最終的に神経線維の興奮伝導を抑制することにより作用する。

日本においては1995年4月26日に初めて農薬登録された。バイエルクロップサイエンス社より農薬取締法に基づく適用拡大申請（もも）がなされている他、魚介類への残留基準値の設定が申請されている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

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

各種運命試験（II-1~4）は、シラフルオフェンのフェニル環（C環）の炭素を¹⁴Cで均一に標識したもの（¹⁴C-シラフルオフェン）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合シラフルオフェンに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 薬物動態

Wistar ラット（一群雌雄各3匹）に¹⁴C-シラフルオフェンを中用量（100 mg/kg 体重）または高用量（500 mg/kg 体重）で単回経口投与し、薬物動態試験が実施された。

血漿中放射能濃度推移は表1に示されている。

中用量群では二相性の減衰を示した。（参照2）

表1 血漿中放射能濃度推移

投与量	中用量		高用量	
	雄	雌	雄	雌
T _{max} (時間)	2.0	1.7	4.7	2.7
C _{max} (µg/g)	10.5	16.2	23.7	30.2
T _{1/2} (α) (時間)	3.9	3.9	7.8*	5.4*
T _{1/2} (β) (時間)	17.6	19.5		

*：高用量群では半減期は二相性を示さなかった。

(2) 排泄

Wistar ラットに¹⁴C-シラフルオフェンを低用量（10 mg/kg 体重）または高用量で単回経口投与（一群雌雄各5~10匹）し、また低用量または高用量で反復経口投与（非標識体と標識体を混合し、10日間連続投与、一群雌雄各3匹）して、排泄試験が実施された。

投与放射能は主に糞中に排泄され、各投与群で投与後（反復投与群では最終投与後）168時間（7日間）の糞中への排泄は雄で総投与放射能（TAR）の88.9~102%、雌で73.8~104%であった。投与後168時間の尿中への排泄は雄で1.6~4.3%TAR、雌で0.77~1.7%TARであった。

また、胆管カニューレを挿入したWistar ラット（雌3匹）に¹⁴C-シラフルオフェンを12.6~19.2 mg/kg 体重で単回強制経口投与し、胆汁排泄試験が実施された。投与後8時間に回収された放射能は6.7~23.1%TARであり、胆汁中に0.18~

2.1%TAR、糞中に 4.9～19.6%TAR が排泄され、糞を除く回収放射能は 1.8～3.5%TAR であった。従って本品の吸収性は低く、約 2～4%と考えられた。

(参照 2)

(3) 体内分布 (単回投与)

Wistar ラット (一群雄 5 匹) に ^{14}C -シラフルオフェンを低用量または高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

脂肪組織 (皮下脂肪及び腹膜後脂肪) を除いた各組織では、投与 8 時間後に放射能濃度が最も高く、その後減衰した。最も放射能濃度が高かったのは肝臓であり、投与 8 時間後に低用量群で 6.91～23.3 $\mu\text{g/g}$ 、高用量群で 261～504 $\mu\text{g/g}$ であったが、投与 168 時間 (7 日間) 後には 0.085～2.74 $\mu\text{g/g}$ (0.01～0.04%TAR) となった。

皮下脂肪及び腹膜後脂肪ではそれぞれ投与 8～72 時間後の間に最高濃度 (低用量群で 4.37～6.72 $\mu\text{g/g}$ 、高用量群で 104～196 $\mu\text{g/g}$) に達し、投与 168 時間後にも低用量群で 2.20～3.85 $\mu\text{g/g}$ (1.1～1.4%TAR)、高用量群で 47.2～129 $\mu\text{g/g}$ (0.39～0.92%TAR) の放射能が残留した。高用量群では脂肪中の放射能の減衰速度は雄より雌の方が遅かった。

また、Wistar ラット (一群雌雄各 5～10 匹) に ^{14}C -シラフルオフェンを低用量、中用量または高用量で単回経口投与した試験 [1. (2)] の試験終了時 (投与 7 日後) にも脂肪組織に放射能の残留が認められ、皮下脂肪及び腹膜後脂肪の合計で 0.16～3.4%TAR 存在した。(参照 2)

(4) 体内分布 (反復投与)

Wistar ラット (一群雌雄各 3 匹) に ^{14}C -シラフルオフェンを低用量または高用量で反復経口投与 (非標識体と標識体を混合し、10 日間連続投与) して、体内分布試験が実施された。

低用量群では全ての組織で最終投与 4 時間後に放射能濃度が最も高く、腹膜後脂肪 (50.6～72.8 $\mu\text{g/g}$)、皮下脂肪 (49.6～53.0 $\mu\text{g/g}$)、肝臓 (33.8～41.9 $\mu\text{g/g}$) 及び脾臓 (18.6～22.1 $\mu\text{g/g}$) に高濃度に存在した。最終投与 672 時間後 (28 日後) には、脂肪以外の放射能濃度は 0.07～3.66 $\mu\text{g/g}$ であったが、脂肪組織には 18.5～39.8 $\mu\text{g/g}$ の放射能が存在した。

高用量群では、脂肪組織を除いたほとんどの組織で最終投与 4 時間後で放射能濃度が最も高く、肝臓 (279～565 $\mu\text{g/g}$)、脾臓 (253～334 $\mu\text{g/g}$) は雌雄とも高濃度であった。その後放射能濃度は減衰した。脂肪組織では最終投与 24～72 時間後に最高濃度 (683～1,320 $\mu\text{g/g}$) に達し、最終投与 672 時間後 (28 日後) にも 245～993 $\mu\text{g/g}$ の放射能が存在した。

いずれの用量群でも、雄より雌の方が組織中の放射能の減衰速度が遅くなる傾向が見られた。(参照 2)

(5) 代謝物同定・定量

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）に ^{14}C -シラフルオフエンを低用量または高用量で単回経口投与し、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中には、投与後 48 時間の試料中に親化合物は存在せず、低用量群では代謝物 VI（遊離体及び硫酸抱合体の合計で 0.67~3.0% TAR）が、高用量群では代謝物 VI（同 0.76~1.8% TAR）及び V（0.08~0.17% TAR）が同定された。

糞中には、投与後 72 時間の試料中に親化合物が低用量群で 54.6~80.4% TAR、高用量群で 79.0~79.9% TAR 存在した。また代謝物 II が同定され、低用量群で 6.51~13.6% TAR、高用量群で 3.0~8.6% TAR であった。

投与 7 日後における脂肪組織では両投与群とも総残留放射能（TRR）の 92.2~100% が親化合物であった。低用量群では代謝物 II が検出されたが、最大で 7.8% TRR であった。（参照 2）

2. 植物体内運命試験

(1) 水稲

^{14}C -シラフルオフエンを移植後約 50 日の水稲（品種：Tebonnet）に 300 g ai/ha の処理量で 3 回（約 20 日間隔）散布し、水稲における植物体内運命試験が実施された。

処理後の水稲試料中放射能分布は表 2 に示されている。

表 2 水稲試料中放射能分布 (mg/kg)

初回散布後日数	地上部	稲わら	穂	玄米	もみ殻
2 日後	21.2				
41 日後*		21.8	12.6		
60 日後		17.9		0.519	11.0

注 斜線：試料採取せず *：第 3 回散布後

植物体内に認められた主な成分は親化合物であり、処理 2 日後の植物地上部の 98.3% TRR、処理 60 日後の玄米、もみ殻及び稲わら中でそれぞれ 60.3%、77.5% 及び 54.7% TRR 存在した。代謝物として同定されたのは II であり、処理 8 日後に初めて植物体内から検出され、処理 60 日後の玄米、もみ殻及び稲わら中でそれぞれ 2.7%、3.7% 及び 11.9% TRR であった。

また ^{14}C -シラフルオフエン 1.8 mg ai を乾土 3,190 g に加えた土壌をポットに入れ（90 g ai/ha 相当）、1 週間後に水稲（品種：日本晴）の幼苗を移植、栽培した。移植 106 日後（収穫期）の植物体及び土壌中放射能分布は表 3 に示されている。

表3 植物体及び土壤中放射能分布

採取部位	稲わら	籾殻	玄米	根部	土壌
放射能分布 ¹⁾	0.045	0.025	0.029	0.538	0.489
	0.034	0.004	0.020	0.227	83.0

注 1)上段：mg/kg、下段：%TAR

水稻に移行した放射能は 0.3%TAR 未満であり、土壌から水稻へはほとんど移行しないと考えられた。

根部には親化合物が 0.038%TAR、代謝物Ⅱが 0.017%TAR 存在したが、地上部からは同定された成分はなかった。(参照 2)

(2) りんご

¹⁴C-シラフルオフエンをりんご樹(品種：Elstar)に 140 mg ai/本の処理量で 1 回噴霧し、りんごにおける植物体内運命試験が実施された。

処理後のりんご試料中放射能分布は表 4 に示されている。

表4 りんご試料中放射能分布 (mg/kg)

噴霧後日数	果実洗浄液*	果実	果皮	果肉	芯
0 日後	7.27	0.004			
11 日後	7.14	0.157			
32 日後	79.0**		1.36	0.242	0.116

注 斜線：試料採取せず *：単位 mg/L

**：経時的な減少が見られなかったのは、処理液の散布が均一でなかったことによって、個々の果実の残留濃度の変動が大きかったためと考えられた。

32 日間に植物体から回収された放射能は約 40%TAR であり、そのうち 90%が葉、9%が果実洗浄液、1.1%が果実内に存在した。従って、処理部位(果実表面)から非処理部位(果実内部)への移行は少ないと考えられた。

洗浄液中に同定された成分はいずれの時期も親化合物のみであった。噴霧 0~11 日後の果実中に同定された成分はなかった。完熟期(処理 32 日後)の果実には親化合物は同定されず、代謝物Ⅲが果皮及び果肉でそれぞれ 0.099 及び 0.133 mg/kg 存在した。(参照 2)

(3) キャベツ

¹⁴C-シラフルオフエンをキャベツ(品種：Georgia Blue Stem 及び Vetes)に 300 g ai/ha の処理量で 2 回散布(8 日間隔)し、キャベツにおける植物体内運命試験が

実施された。

処理後のキャベツ試料中放射能分布は表 5 に示されている。

表 5 キャベツ試料中放射能分布 (mg/kg)

初回散布後日数	Georgia Blue Stem 種		Vetes 種	
	葉部	茎部	葉部	茎部
0 日後	31.3	3.88	19.9	1.88
8 日後 ¹⁾	3.18	0.29	0.26	0.10
8 日後 ²⁾	48.7	4.29	20.5	2.56
21 日後	4.92	0.38	4.87	0.75

注：1)第 2 回散布前 2)第 2 回散布後

両品種とも、いずれの試料採取時期も放射能のほとんどは葉部に存在した。葉部抽出物中に同定された成分は親化合物のみであり、処理後 21 日間、シラフルオフンは安定であった。(参照 2)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

¹⁴C-シラフルオフンを砂壤土、砂土、壤質砂土（ドイツ）及びシルト質壤土（米国）に乾土あたり 0.4 mg/kg の濃度で処理し、20°C±2°C、128 日間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

土壌から抽出された放射能は処理 1 日後の 91.5～99.7%TAR から試験終了時（処理 128 日後）の 29.3～56.0%TAR まで減少した。試験終了時、各土壌で CO₂ が 3.3～13.7%TAR 生成した。土壌抽出物中に同定された成分は親化合物のみであった。

土壌中の推定半減期は 71.5 日（砂壤土）～148 日（壤質砂土）と算出された。

(参照 2)

(2) 好氣的湛水土壌中運命試験

¹⁴C-シラフルオフンをシルト質壤土及び砂土（ドイツ）の水/沈泥系に水/沈泥 1 kg あたり 0.5 mg の濃度で処理し、20±2°C、241 日間インキュベートする好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

水/沈泥から抽出された放射能は両土壌で処理直後に 86.5～92.4%TAR であったが、試験終了時（処理 241 日後）には 17.4～25.3%TAR と減少した。試験終了時には両土壌で CO₂ が 21.4～26.2%TAR 生成した。抽出物中の主要成分は親化合物であり、試験期間中に生成した分解物はいずれも 7.1%TAR 以下であったため同定できなかった。

シラフルオフンの水/沈泥中推定半減期はシルト質壤土で 111 日、砂土で 84 日

と算出された。(参照 2)

(3) 嫌氣的土壤中運命試験

¹⁴C-シラフルオフエンを壤土(ドイツ)に 0.4 mg/kg の濃度で処理し、30 日間の好氣的条件下に続き 18 日間湛水条件でインキュベーション後、嫌氣的条件で 95 日間インキュベートして計 143 日間の土壤中運命試験が実施された。

試験期間を通じて発生した CO₂ は 3.1% TAR であり、嫌氣的条件下でも 1.2% TAR の CO₂ が発生した。土壤から抽出された放射能は好氣的条件下では減少したが、嫌氣的条件下では 0 日で 76.5% TAR、嫌氣条件終了時で 81.3% TAR であった。

試験期間を通じて、土壤中には親化合物のみ認められ、分解物は全く認められなかった。(参照 2)

(4) 土壤吸着試験

シラフルオフエンの土壤吸着試験が 4 種類の国内土壤(3 種類の軽埴土及びシルト質埴壤土)を用いて実施された。

試験の結果、シラフルオフエンは水への溶解度が極めて低く(1 µg/L)、通常の試験法で吸着係数は求められなかった。(参照 2)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

¹⁴C-シラフルオフエンを pH 5(クエン酸緩衝液)、pH 7(リン酸緩衝液)及び pH 9(ホウ酸緩衝液)の各滅菌緩衝液に 4.09 mg/L の用量で添加し、25±1°C の暗所における加水分解試験が実施された。

シラフルオフエンは試験期間中安定であった。いずれの pH においても推定半減期は 1 年超と考えられた。(参照 2)

(2) 水中光分解試験

¹⁴C-シラフルオフエンを用い、天然地表水(pH8.7、滅菌)に 2.54 mg/L、また蒸留水(pH6.7、滅菌)に 2.32 mg/L の用量で添加し、25±1°C でキセノンランプ光(光強度: 310 W/m²、測定波長 290~800 nm)を 7 日間(167 時間)照射し、水中光分解試験が実施された。

地表水及び蒸留水で試験終了時に 1.4~2.2% TAR の CO₂ が発生し、またその他の揮発性物質が 1.9~3.7% TAR 生成した。

推定半減期は地表水中及び蒸留水中でそれぞれ 341~583 時間及び 391~857 時間と算出された。これは、東京(北緯 35°)における春の太陽光下での推定半減期に換算するとそれぞれ 44.5~76.2 日及び 51.1~112 日であった。(参照 2)

5. 土壌残留試験

火山灰・壤土（①茨城、②長野）、沖積・砂壤土（新潟）、沖積・埴壤土（高知）、洪積・埴壤土（石川）を用いて、シラフルオフエンを分析対象化合物とした土壌残留試験（圃場及び容器内）が実施された。

推定半減期は表 6 に示されている。（参照 2）。

表 6 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験		濃度*	土壌	シラフルオフエン
圃場 試験	水田	285 ^{EC} g ai/ha	火山灰・壤土①	46 日
			沖積・埴壤土	44 日
	畑地	1,400 ^{WP} g ai/ha	火山灰・壤土②	29 日
		1,000 ^{WP} g ai/ha	洪積・埴壤土	35 日
容器内試 験	水田	0.5 mg/kg	火山灰・壤土①	360 日
			沖積・埴壤土	360 日
	畑地	1 mg/kg	火山灰・壤土②	48 日
			沖積・砂壤土	44 日

※圃場試験では EC:乳剤、WP：水和剤、容器内試験では純品を使用

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

シラフルオフエンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。シラフルオフエンの最高値は最終散布 21 日後に収穫した茶（荒茶）の 26.7 mg/kg であった。（参照 2）。

(2) 魚介類における最大推定残留値

シラフルオフエンの公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度（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。

シラフルオフエンの水産 PEC は 0.094 ppb、BCF は 816（試験魚種：ブルーギル）、魚介類における最大推定残留値は 0.384 ppm であった。（参照 4）

7. 乳汁移行試験

ホルスタイン種泌乳牛（各群 1 頭ずつ）を用い、シラフルオフエン（原体：20、40 及び 60 mg/頭/日）を 1 日 1 回 14 日間、小麦粉団子に混入投与し、シラフルオフエンを分析対象化合物とした乳汁移行試験が実施された。

20、40 及び 60 mg/頭/日投与個体で、それぞれ最大で 0.10 μ g/g（投与開始 7 日後）、0.20 μ g/g（投与開始 10 日後）及び 0.24 μ g/g（投与開始 7 日後）のシラフルオフエン

が乳汁中に検出された。

ホルスタイン種泌乳牛（各群 1 頭ずつ）を用い、稲わらに混入（乳剤：10、20 及び 40 mg/頭/日、粉剤：10 及び 15 mg/頭/日）及び小麦粉団子に混入（純品：10 及び 40 mg/頭/日）投与して、乳汁移行試験が実施された。投与は 1 日 2 回 14 日間連続投与した。

純品 40 mg/頭/日投与群で乳汁中に最大 0.10 μ g/g（投与開始 11 日後）のシラフルオフエンが検出されたが、他の試験個体の乳汁中ではシラフルオフエンはいずれも定量限界（0.05 mg/kg）未満であった。（参照 2）

8. 一般薬理試験

ラット、マウス、ウサギ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 7 に示されている。（参照 2）

表 7 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	SD ラット	雄 3 0、313、625、 1,250、2,500、 5,000 (腹腔内)	1,250	2,500	下痢の発現が疑われたが、他に明らかな症状あるいは死亡例なし。
		ICR マウス	雄 3 雌 3 0、313、625、 1,250、2,500、 5,000 (腹腔内)	雄 625 雌 1,250	雄 1,250 雌 2,500	雄：1,250 mg/kg 体重以上、雌：2,500 mg/kg 体重以上で自律神経系の症状（下痢及び苦悶反応）、死亡例なし
		日本 白色種 ウサギ	雄 3 0、125、250、 500 (静脈内)	250	500	最高用量群で自発運動の低下、排糞量の減少。 250 及び 500 mg/kg 体重群各 1 例が死亡。
	脳波	SD ラット	雄 3 0、2,500、5,000 (腹腔内)	5,000	—	影響なし
		日本 白色種 ウサギ	雄 3 0、125、250、 500 (静脈内)	500	—	影響なし
	体温	SD ラット	雄 3 0、1,250、2,500、 5,000 (腹腔内)	2,500	5,000	軽微な体温低下
日本 白色種		雄 3 0、125、250、 500	125	250	体温の変化なし。 500 mg/kg 体重群 3 例及び 250 mg/kg 体重群 1 例	

		ウサギ		(静脈内)			が死亡
自律神経系	摘出輸精管	Hartley モット	雄 4	$10^{-6} \sim 10^{-3}$ g/mL (<i>in vitro</i> *)	10^{-3} g/mL	—	影響なし
呼吸・循環器系	呼吸・血圧・心電図	SD ラット	雄 3	0、2,500、 5,000 (腹腔内)	5,000	—	影響なし
	呼吸・血圧・心電図	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、125、250、 500 (静脈内)	125	250	250 mg/kg 体重以上投与群で血圧低下、呼吸数の増加。500 mg/kg 体重投与群 2 例が死亡。
消化器系	炭末輸送能	ICR マウス	雄 10	0、313、625、 1,250、2,500、 5,000 (腹腔内)	313	625	625 mg/kg 体重以上投与群で促進が認められた。
	摘出回腸	Hartley モット	雄 4	$10^{-6} \sim 10^{-3}$ g/mL (<i>in vitro</i> *)	10^{-3} g/mL	—	影響なし
骨格筋	横隔膜神経筋	SD ラット	雄 4	$10^{-6} \sim 10^{-3}$ g/mL (<i>in vitro</i> *)	10^{-3} g/mL	—	影響なし

—：作用量を設定できなかった。

※：溶媒は *in vitro* の試験 (*) では Tween80 を 0.1% 含む蒸留水を、それ以外の試験では Tween80 を 1% 含む生理食塩水を用いた。

9. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

シラフルオフェン及び代謝物Ⅱ及びⅤを用いた急性毒性試験が実施された。各試験の結果は表 8 及び表 9 に示されている。(参照 2)

表 8 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット (雌雄各 5 匹)	>5,000	>5,000	自発運動の低下、うずくまり姿勢、側腹部の収縮 死亡例なし

	NMRI マウス (雌雄各 5 匹)	>5,000	>5,000	自発運動の低下 死亡例なし
経皮	Wistar ラット (雌雄各 5 匹)	>5,000	>5,000	症状、死亡例なし
	ヒマラヤンウサギ (雌雄各 5 匹)	>4,000	>4,000	全身症状、死亡例なし (投与部位に痂皮あるいは紅斑形成)。
吸入	Wistar ラット (雌雄各 5 匹)	LC ₅₀ (mg/L)		不規則呼吸 死亡例なし
		>6.61	>6.61	

表 9 急性毒性試験結果概要 (代謝物)

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 II	経口	Wistar ラット (雌雄各 5 匹)	>5,000	>5,000	症状、死亡例なし
代謝物 V	経口	Wistar ラット (雌雄各 5 匹)	5,670	2,970	不規則呼吸、呼吸音異常、自発運動の低下、踏み直り反射性の低下、側腹部の下垂、うずくまり姿勢、歩行異常、死亡例で胃内の検体の充満、小腸内の液体充満、膀胱の尿充満

(2) 急性遅発性神経毒性試験

白色レグホン種ニワトリ (一群雌 12 羽) を用いた強制経口 (原体: 0 及び 5,000 mg/kg 体重、溶媒: ゴマ油、21 日間隔で 2 回投与) 投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。

投与群では 2 例が死亡し、非特異的な中毒症状が認められたが、神経毒性症状は認められず、病理組織学的検査においても異常は認められなかった。

本試験において、シラフルオフェンに遅発性神経毒性は認められなかった。

(参照 2)

10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、シラフルオフェンは皮膚に対する刺激性は認められなかったが、眼に対して軽度の刺激性を有すると考えられた。

ピルブライト種モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法及び Maximization 法) が実施された。その結果、皮膚感作性は認められなかった。

(参照 2)

1 1. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 20 匹、80 及び 400 ppm 投与群は一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、80、400、2,000 及び 10,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。投与終了後、対照群、2,000 及び 10,000 ppm 投与群の雌雄各 10 匹は回復群とし、28 日間の回復期間を設けた。

本試験において、10,000 ppm 投与群雌雄で肝絶対及び比重量¹の増加が、同群雄で RBC 及び Ht の減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm (雄 : 166 mg/kg 体重/日、雌 : 170 mg/kg 体重/日) であると考えられた。10,000 ppm 投与群雄で認められた RBC 及び Ht の減少は回復期間中に回復した。(参照 2)

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

NMRI マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、80、400、2,000 及び 10,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、10,000 ppm 投与群雌雄で肝絶対及び比重量の増加が、同群雄で RBC、Hb 及び Ht の減少、網状赤血球数及び PLT の増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm (雄 : 338 mg/kg 体重/日、雌 : 353 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 6 匹、320 ppm 投与群のみ雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、320、1,600 及び 8,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。投与終了後、対照群、1,600 及び 8,000 ppm 投与群の雌雄各 2 匹を回復群とし、28 日間の回復期間を設けた。

対照群を含めた全群で下痢が認められ、その程度は 1,600 ppm 以上投与群で顕著であった。8,000 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制傾向が、1,600 ppm 投与群雄で明らかな体重増加抑制が認められた。8,000 ppm 投与群雌雄各一例で一過性の摂餌量減少が認められた。同群雌雄で ALT 及び AST の増加が、1,600 ppm 以上投与群雌雄で Cre、Glu 及び TP の減少が、同群雌で ALP の増加が認められた。320 ppm 以上投与群雌雄で肝絶対及び比重量の増加が、同群雄で ALP の増加が認められた。これらの変化のうち、体重増加抑制に関しては回復期間終了時にも同じ傾向が認められ、また ALP に関しても回復期間中に回復は認められなかったが、他の変化については回復期間中に回復した。

本試験において、320 ppm 以上投与群雌雄で肝絶対及び比重量の増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 320 ppm 未満であると考えられた。(参照 2)

¹ 体重比重量を比重量という (以下同じ)