

(案)

農薬・動物用医薬品評価書

フィプロニル

2013年11月

食品安全委員会農薬専門調査会

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## 目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 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
○ 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿.....	6
○ 要 約.....	7
I. 評価対象農薬・動物用医薬品の概要.....	8
1. 用途.....	8
2. 有効成分の一般名.....	8
3. 化学名.....	8
4. 分子式.....	8
5. 分子量.....	8
6. 構造式.....	8
7. 開発の経緯.....	9
II. 安全性に係る試験の概要.....	10
1. 動物体内運命試験.....	10
(1) ラット①.....	10
(2) ラット②.....	11
(3) ラット③.....	14
(4) ラット④.....	15
(5) マウス①.....	17
(6) マウス②.....	17
(7) ラット、マウス及びウサギ①.....	17
(8) ラット、マウス及びウサギ②.....	19
(9) ラット、マウス及びウサギ③.....	21
(10) ラット及びウサギ ( <i>in vitro</i> ).....	21
(11) イヌ①.....	21
(12) イヌ②.....	22
(13) イヌ③.....	23
(14) イヌ④.....	24
(15) 山羊.....	25
(16) 産卵鶏.....	27
(17) 代謝/分解物 F (ラット).....	28
(18) 代謝/分解物 F (山羊).....	31
(19) 代謝/分解物 F (産卵鶏).....	32

(20) 代謝/分解物 F (経皮吸収率)	33
2. 植物体内運命試験	34
(1) 水稻	34
(2) とうもろこし①	35
(3) とうもろこし②	35
(4) てんさい	36
(5) キャベツ	36
(6) ひまわり	37
3. 土壌中運命試験	38
(1) 好氣的土壌中運命試験	38
(2) 嫌氣的土壌中運命試験	38
(3) 好氣的湛水土壌中運命試験	38
(4) 土壌吸脱着試験	39
(5) 土壌吸着試験	39
4. 水中運命試験	40
(1) 加水分解試験	40
(2) 水中光分解試験① (緩衝液)	40
(3) 水中光分解試験② (自然水)	40
5. 土壌残留試験	41
6. 作物等残留試験	41
(1) 作物残留試験	41
(2) 畜産物残留試験 (搾乳牛)	41
(3) 畜産物残留試験 (牛)	42
(4) 畜産物残留試験 (乳汁)	44
(5) 畜産物残留試験 (産卵鶏)	44
(6) 代謝/分解物 F についての畜産物残留試験 (搾乳牛)	45
(7) 代謝/分解物 F についての畜産物残留試験 (産卵鶏)	45
7. 一般薬理試験	45
8. 急性毒性試験	47
(1) 急性毒性試験	47
(2) 急性神経毒性試験 (ラット) ①	49
(3) 急性神経毒性試験 (ラット) ②	49
(4) 代謝/分解物 F の急性神経毒性試験 (ラット)	50
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	50
10. 亜急性毒性試験	50
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	50
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	51
(3) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	52

(4) 13 日間亜急性神経毒性試験 (イヌ) <参考資料> .....	53
(5) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ) .....	53
(6) 代謝物 C の 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) .....	53
(7) 代謝物 C の 4 週間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料> .....	54
(8) 代謝物 E の 4 週間亜急性毒性試験 (ラット) .....	55
(9) 代謝/分解物 F の 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) .....	55
(10) 代謝/分解物 F の 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) .....	56
(11) 代謝/分解物 F の 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) .....	57
(12) 代謝物 G の 4 週間亜急性毒性試験 (ラット) .....	57
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験 .....	58
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) ① .....	58
(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) ② .....	59
(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) .....	59
(4) 78 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス) .....	61
(5) 代謝/分解物 F の 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) .....	62
1 2. 生殖発生毒性試験 .....	62
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) .....	62
(2) 発生毒性試験 (ラット) .....	64
(3) 発生毒性試験 (ウサギ) .....	64
(4) 発達神経毒性試験 (ラット) .....	64
(5) 代謝/分解物 F の発生毒性試験 (ラット) .....	65
1 3. 遺伝毒性試験 .....	66
1 4. その他の試験 .....	68
(1) 甲状腺ホルモンの血中クリアランスへの影響 .....	68
(2) 甲状腺ホルモンの胆汁排泄への影響 .....	68
(3) 甲状腺機能への直接的作用 .....	69
(4) 4 週間連続投与による甲状腺ホルモン濃度への影響 .....	69
(5) 神経化学的影響 .....	70
III. 食品健康影響評価 .....	71
・別紙 1 : 代謝物/分解物略称 .....	82
・別紙 2 : 検査値等略称 .....	83
・別紙 3 : 作物残留試験成績 .....	84
・参照 .....	96

### <審議の経緯>

- 1996年 4月 25日 初回農薬登録  
2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）  
2011年 2月 8日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0208第12号）  
2011年 2月 10日 農林水産大臣から飼料中の残留基準値設定に係る食品健康影響評価について追加要請（22消安第8542号）  
2011年 2月 14日 関係書類の接受（参照2～10）  
2011年 2月 17日 第367回食品安全委員会（要請事項説明）  
2012年 1月 23日 第14回農薬専門調査会評価第四部会  
2013年 7月 25日 第95回農薬専門調査会幹事会  
2013年 9月 4日 第156回動物用医薬品専門調査会  
2013年 11月 25日 第495回食品安全委員会（報告）

### <食品安全委員会委員名簿>

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

\*：2011年1月13日から

### <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(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）	代田眞理子	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  
桑形麻樹子\*\*\*  
小林裕子  
三枝順三

長野嘉介\*1  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友惠  
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

(2012年4月1日から)

・ 幹事会

納屋聖人 (座長) 上路雅子  
西川秋佳\* (座長代理) 永田 清  
三枝順三 (座長代理\*\*) 長野嘉介  
赤池昭紀 本間正充

松本清司  
吉田 緑

・ 評価第一部会

上路雅子 (座長) 津田修治  
赤池昭紀 (座長代理) 福井義浩  
相磯成敏 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) 桑形麻樹子  
松本清司 (座長代理) 腰岡政二  
泉 啓介 根岸友惠

藤本成明  
細川正清  
本間正充

・ 評価第三部会

三枝順三 (座長) 小野 敦  
納屋聖人 (座長代理) 佐々木有  
浅野 哲 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) 川口博明  
長野嘉介 (座長代理\*;  
座長\*\*) 代田眞理子  
山手丈至 (座長代理\*\*) 玉井郁巳  
井上 薫\*\*

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

<sup>1</sup> 第14回農薬専門調査会評価第四部会に参考人として出席

**<第 95 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>**

小澤正吾                                  林     真

**<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>**

(2013年9月30日まで)

山手丈至 (座長*)	天間恭介	松尾三郎
小川久美子 (座長代理*)	頭金正博	山口成夫
石川さと子	能美健彦	山崎浩史
石川 整	福所秋雄	吉田敏則**
寺本昭二	舞田正志	渡邊敏明

\*: 2012年8月22日から

\*\* : 2012年10月1日から

(2013年10月1日から)

山手丈至 (座長*)	川治聡子	松尾三郎
小川久美子 (座長代理*)	須永藤子	宮田昌明
青木博史	辻 尚利	山崎浩史
青山博昭	寺岡宏樹	吉田和生
石川さと子	能美健彦	吉田敏則
石川 整	舞田正志	渡邊敏明

\*: 2013年10月22日から

## 要 約

フェニルピラゾール系殺虫剤である「フィプロニル」(CAS No. 120068-37-3)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、マウス、ウサギ、イヌ、山羊及び鶏)、植物体内運命(水稻、キャベツ等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、イヌ及びウサギ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、フィプロニル投与による影響は、主に中枢神経系(痙攣等)、肝臓(重量増加等)及び甲状腺(重量増加等:ラット)に認められた。

催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験における、300 ppm(雄:12.7 mg/kg 体重/日、雌:16.8 mg/kg 体重/日)投与群の雌雄において、甲状腺ろ胞細胞腫瘍発生の有意な増加が認められた。この変化は、本剤がT<sub>4</sub>胆汁中排泄クリアランスを促進し、血中T<sub>4</sub>濃度が低下し、下垂体のTSH分泌が促進されて甲状腺ろ胞細胞を刺激するためと考えられた。したがって、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラットを用いた繁殖試験において、着床後生存率低下等が認められた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフィプロニル(親化合物のみ)、畜産物中の暴露評価対象物質をフィプロニル(親化合物)及び代謝/分解物F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0.019 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0.00019 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・動物用医薬品の概要

### 1. 用途

殺虫剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：フィプロニル

英名：fipronil (ISO 名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：(±)-5-アミノ-1-(2,6-ジクロロ- $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ-*p*-トルイル)-4-トリフルオロメチルスルフィニルピラゾール-3-カルボニトリル

英名：(±)-5-amino-1-(2,6-dichloro- $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluoro-*p*-tolyl)-4-trifluoromethylsulfinylpyrazole-3-carbonitrile

#### CAS (No. 120068-37-3)

和名：5-アミノ-[2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[(1*R*,*S*)-(トリフルオロメチル)スルフィニル]-1*H*-ピラゾール-3-カルボニトリル

英名：5-amino-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[(1*R*,*S*)-(trifluoromethyl)sulfinyl]-1*H*-pyrazole-3-carbonitrile

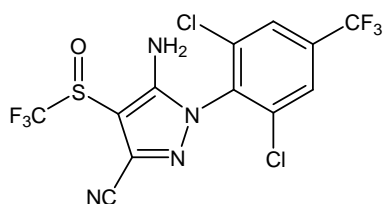
### 4. 分子式

$C_{12}H_4Cl_2F_6N_4OS$

### 5. 分子量

437.14

### 6. 構造式



## 7. 開発の経緯

フィプロニルは、ローヌ・プーラン社（現 BASF 社及びバイエルクロップサイエンス社）により開発されたフェニルピラゾール系の殺虫剤である。本剤は、昆虫において抑制性神経伝達物質とされる GABA による塩素イオンチャネルコントロールを阻害し、神経興奮抑制を阻害することにより殺虫作用を発現すると考えられている。

我が国では 1996 年 4 月に農薬登録された。また、国内では畜産動物を対象とした動物用医薬品の承認はない。海外では、詳細は確認されていないが、南米の一部の国では家畜を対象とした動物用医薬品が承認されている。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準、飼料中の暫定基準が設定されている。今回、飼料中の残留基準の設定が要請されている。海外では欧州、南北米、アジア、アフリカ等で登録されている。

## II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2010年）、JMPR資料、米国評価書、EU評価書及び豪州評価書を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照2～8）

各種運命試験〔II.1～4〕は、フィプロニル及び代謝/分解物Fのフェニル基の炭素を均一に<sup>14</sup>Cで標識したもの（以下「<sup>14</sup>C-フィプロニル」及び「<sup>14</sup>C-代謝/分解物F」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）からフィプロニルに換算した値（mg/kg又はμg/g）を示した。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3～5匹）に<sup>14</sup>C-フィプロニルを4 mg/kg体重（以下〔1.(1)〕において「低用量」という。）又は40 mg/kg体重（以下〔1.(1)〕において「高用量」という。）で単回強制経口投与し、動物体内運命試験が実施された。（参照2）

#### ① 吸収

血漿中薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

血漿中放射能濃度は、低用量投与群では投与5～6時間後、高用量投与群では34～38時間後に最高値に達し、その後、336時間後にはそれぞれC<sub>max</sub>の約20%及び約4%となった。両投与群において消失半減期が比較的遅かったのは、脂肪等の深部コンパートメントからの放射能の消失遅延のためと考えられた。

表1 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与方法	単回経口			
	4 mg/kg 体重		40 mg/kg 体重	
投与量	雄	雌	雄	雌
性別	雄	雌	雄	雌
C <sub>max</sub> (μg/g)	0.519	0.394	6.68	7.58
1/2T <sub>max</sub> 吸収相 (hr)	0.75	0.83	3	4
T <sub>max</sub> (hr)	4.8	6.2	33.6	38.4
1/2T <sub>max</sub> 消失相 (hr)	96	94	77	78
T <sub>1/2</sub> <sup>a</sup> (hr)	183	245	135	171

a : TOPFITプログラムで推定。

#### ② 分布

主要組織における残留放射能濃度は表2に示されている。

表 2 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	性別	T <sub>max</sub> 時	投与 168 時間後
4 mg /kg 体重	雄	脂肪(30.9)、消化管+内容物(13.4)、副腎(11.3)、肝臓(6.84)、膵臓(6.68)、皮膚及び被毛(5.09)、甲状腺(5.08)、腎臓(3.47)、肺(3.22)、筋肉(2.98)、心臓(2.45)、カーカス <sup>2</sup> (2.24)、脳(2.08)、精巣(1.74)、脾臓(1.45)、骨+骨髄(0.84)、血漿(0.79)	脂肪(15.8)、副腎(5.24)、膵臓(4.45)、皮膚及び被毛(3.30)、肝臓(2.36)、甲状腺(2.16)、消化管+内容物(2.14)、腎臓(1.48)、肺(1.47)、カーカス(1.34)、精巣(0.96)、心臓(0.88)、脳(0.78)、筋肉(0.76)、脾臓(0.69)、胃+胃内容物(0.56)、骨+骨髄(0.36)、血漿(0.27)
	雌	脂肪(30.8)、副腎(9.65)、消化管+内容物(9.37)、肝臓(7.73)、卵巣(5.55)、皮膚及び被毛(5.44)、膵臓(5.27)、甲状腺(4.13)、子宮(3.87)、腎臓(3.39)、肺(3.10)、心臓(2.73)、カーカス(2.66)、脳(2.31)、筋肉(2.12)、脾臓(1.55)、骨+骨髄(0.81)、胃+胃内容物(0.73)、血漿(0.68)	脂肪(22.5)、卵巣(4.57)、副腎(3.91)、皮膚及び被毛(3.85)、肝臓(2.89)、消化管+内容物(2.87)、甲状腺(2.86)、膵臓(2.60)、子宮(2.48)、カーカス(1.61)、腎臓(1.59)、肺(1.54)、筋肉(1.27)、心臓(1.25)、脳(0.98)、脾臓(0.78)、胃+胃内容物(0.57)、骨+骨髄(0.41)、血漿(0.30)
40 mg /kg 体重	雄	脂肪(229)、消化管+内容物(73.3)、胃+胃内容物(64.4)、副腎(53.9)、膵臓(37.7)、肝臓(35.7)、甲状腺(29.4)、皮膚及び被毛(29.3)、カーカス(17.4)、腎臓(17.2)、肺(17.0)、心臓(12.2)、筋肉(10.0)、脳(9.68)、精巣(9.30)、脾臓(8.25)、血漿(5.71)	脂肪(32.1)、副腎(15.8)、甲状腺(10.5)、皮膚及び被毛(6.36)、膵臓(6.15)、肝臓(5.76)、消化管+内容物(4.89)、肺(3.36)、腎臓(3.31)、カーカス(2.70)、心臓(2.37)、脳(1.59)、筋肉(1.50)、精巣(1.47)、脾臓(1.28)、骨+骨髄(0.96)、胃+胃内容物(0.88)、血漿(0.76)
	雌	脂肪(201)、胃+胃内容物(148)、消化管+内容物(64.9)、副腎(47.1)、卵巣(44.0)、膵臓(32.4)、肝臓(32.1)、子宮(30.5)、皮膚及び被毛(29.4)、肺(16.3)、腎臓(16.0)、甲状腺(15.7)、カーカス(14.1)、心臓(11.9)、脳(9.68)、筋肉(8.83)、脾臓(7.67)、血漿(6.23)	脂肪(38.5)、副腎(13.5)、甲状腺(12.9)、卵巣(9.85)、子宮(7.15)、肝臓(6.33)、皮膚及び被毛(6.15)、膵臓(5.59)、消化管+内容物(5.57)、腎臓(3.71)、肺(3.38)、カーカス(2.99)、心臓(2.84)、脳(1.97)、筋肉(1.95)、脾臓(1.63)、骨+骨髄(1.36)、胃+胃内容物(1.31)、血漿(1.06)

## (2) ラット②

SDラット(一群雌雄各5匹)に<sup>14</sup>C-フィプロニルを4 mg/kg体重(以下[1. (2)]において「低用量」という。)若しくは150 mg/kg体重(以下[1. (2)]において「高用量」という。)で単回経口投与し、又は低用量で反復経口投与(非標識体を14日間投与後、15日目に標識体を単回経口投与)(以下[1. (2)]において「反復投与」という。)して、動物体内運命試験が実施された。(参照2)

### ① 吸収

#### a. 血中濃度推移

低用量投与群及び高用量投与群における血漿中薬物動態学的パラメータは表3に示されている。

血漿中放射能濃度は、低用量投与群では投与4~6時間後、高用量投与群では

<sup>2</sup> 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカス(以下同じ)という。

48～72 時間後に最高値に達し、その後、低用量投与群では投与 168 時間後に  $C_{max}$  の約 40%、高用量投与群では投与 168 時間後に  $C_{max}$  の約 10～12% となった。

表 3 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与方法	単回経口			
	4 mg/kg 体重		150 mg/kg 体重	
投与量				
性別	雄	雌	雄	雌
$T_{max}$ (hr)	4～6		48～72	
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/g}$ )	0.68	0.60	19.6	19.7
$T_{1/2}$ (hr)	149	200	54.4	51.2
$AUC_{\infty}$ (hr · $\mu\text{g/g}$ )	110	134	1,720	1,970

## b. 吸収率

尿及び糞中排泄試験 [1. (2)④] による投与後 7 日間における尿中排泄率及び組織中残留放射能の合計から、フィプロニルの吸収率は、低用量群で少なくとも 51%、高用量群で少なくとも 27% と算出された。

## ② 分布

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 4 に示されている。

ほとんどの組織で血中より残留放射能濃度が高く、特に腹部脂肪中に極めて高かったほか、副腎、膵臓、皮膚、肝臓、腎臓、甲状腺、肺等に多く認められた。

表 4 投与 7 日後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度

投与方法	投与量	性別	組織中濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )
単回経口	4 mg /kg 体重	雄	脂肪(腹部)(14.7)、副腎(4.25)、膵臓(3.64)、皮膚(2.54)、肝臓(2.53)、甲状腺(2.27)、カーカス(1.72)、消化管(1.37)、腎臓(1.30)、肺(1.25)、心臓(0.99)、精巣(0.85)、筋肉(0.83)、脳(0.82)、骨髄(0.72)、脾臓(0.63)、胃(0.41)、骨(0.24)、血液(0.18)
		雌	脂肪(腹部)(18.8)、膵臓(5.97)、卵巣(5.06)、副腎(4.67)、皮膚(3.67)、甲状腺(3.48)、肝臓(2.72)、子宮(2.30)、カーカス(1.93)、消化管(1.70)、腎臓(1.52)、肺(1.42)、心臓(1.19)、脳(0.99)、筋肉(0.98)、骨髄(0.86)、脾臓(0.77)、胃(0.61)、骨(0.27)、血液(0.21)
	150 mg /kg 体重	雄	脂肪(腹部)(29.4)、膵臓(8.89)、皮膚(7.85)、副腎(7.61)、肝臓(6.46)、腎臓(4.09)、カーカス(3.82)、消化管(3.68)、肺(3.26)、骨髄(2.37)、心臓(2.29)、筋肉(1.80)、脳(1.60)、脾臓(1.60)、精巣(1.58)、甲状腺(1.45)、血液(1.33)
		雌	脂肪(腹部)(54.5)、皮膚(17.5)、卵巣(15.6)、膵臓(15.0)、副腎(14.6)、肝臓(11.2)、消化管(10.5)、子宮(10.5)、甲状腺(7.71)、骨髄(6.85)、腎臓(6.57)、カーカス(6.25)、肺(5.88)、心臓(4.53)、脾臓(3.71)、脳(3.42)、筋肉(3.20)、胃(2.28)、血液(2.20)

反復経口	4 mg /kg 体重/日	雄	脂肪(腹部)(5.76)、膵臓(2.14)、副腎(1.54)、皮膚(1.30)、消化管(1.14)、肝臓(1.10)、甲状腺(0.88)、カーカス(0.77)、肺(0.60)、腎臓(0.50)、胃(0.49)、筋肉(0.39)、心臓(0.36)、脾臓(0.33)、脳(0.29)、骨髄(0.28)、精巣(0.23)、骨(0.10)、血液(0.08)
		雌	脂肪(腹部)(5.76)、膵臓(1.98)、卵巣(1.66)、甲状腺(1.52)、副腎(1.40)、子宮(1.11)、皮膚(1.09)、肝臓(0.97)、消化管(0.89)、カーカス(0.68)、腎臓(0.50)、肺(0.50)、心臓(0.41)、骨髄(0.34)、筋肉(0.31)、胃(0.31)、脳(0.30)、脾臓(0.28)、血液(0.10)

### ③ 代謝

低用量投与群、高用量投与群及び反復投与群から採取した尿、糞、脂肪、肝臓、腎臓、筋肉及び子宮について、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中の主要代謝物は表 5 に示されている。

尿中には極性の高い 1 種類の画分のみが認められ、酵素による脱抱合処理により、フィプロニル、代謝物 D 及び E が同定された。これらの化合物は、主として N-グルクロニド抱合体として存在しているものと考えられた。

糞中では、フィプロニル及び代謝物 B が主要成分であった。少量の代謝物として C 及び E が同定された。

尿・糞中の代謝物のパターンに、投与方法及び投与量による差並びに顕著な性差は認められなかった。

[1. (2)②] で残留が多く認められた脂肪、肝臓、腎臓、筋肉及び子宮における投与 7 日後の臓器中代謝物分析の結果、同定された代謝物は B のみであった。

表 5 尿及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

試料	投与方法	投与量	試料採取時期 (検体投与後)	性別	フィプロ ニル	代謝物
尿	単回 投与	4 mg /kg 体重	48~72 時間	雄	0.1	E(0.4)、D(t)
			0~24 時間	雌	<0.1	—
		150 mg /kg 体重	0~96 時間	雄	2.9	E(1.0)、D(t)
			0~120 時間	雌	2.0	E(1.9)、D(t)
	反復 投与	4 mg /kg 体重/日	0~72 時間	雄	0.7	—
			0~96 時間	雌	1.1	E(0.5)、D(t)
糞	単回 投与	4 mg /kg 体重	0~120 時間	雄	13.1	B(11.7)、C(1.6)
				雌	10.5	B(9.1)、C(1.2)
		150 mg /kg 体重		雄	10.6	B(3.8)、C(1.3)、E(0.8)
				雌	18.6	B(4.4)、C(2.5)
	反復 投与	4 mg /kg 体重/日		雄	8.3	B(7.2)、C(3.0)、E(0.1)
				雌	6.4	B(7.8)、C(1.0)

— : 同定可能な代謝物は検出されなかった。

t : 酵素による脱抱合処理後、GC-MS 分析で存在が確認された。

#### ④ 排泄

投与後 7 日の尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。投与放射能は主に糞中に排泄されたが、排泄比率は投与群により異なった。

表 6 投与後 7 日の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回投与				反復投与	
	4 mg/kg 体重		150 mg/kg 体重		4 mg/kg 体重/日	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	5.63	5.62	29.3	22.0	16.2	13.8
糞	45.6	46.0	66.9	75.1	56.1	61.4
ケージ洗液	0.88	1.20	3.80	2.99	1.62	2.87
ケージ残屑	0.02	ND	0.68	1.02	0.03	0.22
排泄物計	52.2	52.8	101	101	73.9	78.3
組織	46.1	45.8	2.90	5.33	23.7	20.2
総回収率	98.2	98.6	104	106	97.6	98.4

ND：検出せず

#### (3) ラット③

SD ラット(一群雌雄各 4 匹)に  $^{14}\text{C}$ -フィプロニルを 4 mg/kg 体重(以下[1. (3)]において「低用量」という。)又は 40 mg/kg 体重(以下 [1. (3)]において「高用量」という。)で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。(参照 2)

##### ① 吸収

尿、糞及び胆汁排泄試験 [1. (3)④] による投与 72 時間における尿及び胆汁中排泄率並びに組織中残留放射能(消化管内容物を除く。)の合計から、フィプロニルの吸収率は低用量群で 86~89%、高用量群で 56~65%と算出された。

##### ② 分布

投与 72 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 7 に示されている。組織中の残留濃度は高く、総回収率は低用量投与群で 80.2~83.4%TRR、高用量投与群で 55.8~66.3%TRR であった。測定した全ての組織において血液より残留濃度が高かった。

表 7 投与 72 時間後の臓器及び組織における残留放射能濃度

投与量	性別	組織合計 (%TRR)	組織中濃度 (µg/g)
4 mg /kg 体重	雄	80.2	腸管(4.97)、皮膚・被毛(4.88)、胃(3.98)、カーカス(3.51)、腸管内容物(0.64)、胃内容物(0.59)、血漿(0.54)、血液(0.37)
	雌	83.4	皮膚・被毛(6.47)、腸管(5.65)、胃(3.48)、カーカス(3.39)、腸管内容物(0.84)、胃内容物(0.91)、血漿(0.54)、血液(0.35)
40 mg /kg 体重	雄	55.8	胃内容物(95.6)、胃(81.9)、腸管内容物(32.0)、腸管(19.5)、カーカス(17.6)、皮膚・被毛(15.9)、血漿(9.86)、血液(5.82)
	雌	66.3	胃内容物(135)、胃(102)、腸管内容物(30.6)、皮膚・被毛(27.7)、腸管(23.5)、カーカス(18.6)、血漿(7.27)、血液(4.25)

### ③ 代謝

低用量投与群及び高用量投与群における胆汁中の代謝物は表 8 に示されている。

表 8 胆汁中の代謝物 (%TAR)

投与量	性別	フィプロニル	同定された代謝物
4 mg/kg 体重	雄	0.25	H(1.37)、B(0.47)、D(0.24)
	雌	0.26	H(0.69)、D(0.33)、B(0.21)
40 mg/kg 体重	雄	0.09	H(0.77)、D(0.09)、B(0.05)
	雌	0.15	H(0.57)、B(0.15)、D(0.10)

### ④ 排泄

投与後 72 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 9 に示されている。

表 9 投与後 72 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

投与量	4 mg/kg 体重		40 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
尿	0.85	1.62	4.66	2.58
糞	13.7	9.74	21.4	26.9
胆汁	7.60	6.76	24.9	11.6
ケージ洗液	0.09	0.37	1.22	1.27
組織 (うち消化管内容物)	80.2 (2.2)	83.4 (3.2)	55.8 (20.5)	66.3 (24.1)
総回収率	102	102	108	109

### (4) ラット④

SD ラット (一群雄 2~3 匹) に <sup>14</sup>C-フィプロニル 3.26 mg/kg 体重を単回強制経口投与して胆汁を採取 (群 1) し、群 2 の動物として群 1 の動物から採取した



プール胆汁を胆管カニューレ経由で 24 時間連続注入（フィプロニル実投与量 0.13 mg/kg 体重）し、動物体内運命試験が実施された。（参照 2）

### ① 吸収

尿、糞及び胆汁排泄試験 [1. (4)③] における投与後 72 時間の尿及び胆汁中排泄率並びに組織中残留放射能の合計から、フィプロニルの吸収率は平均 66%と算出された。胆汁注入投与による吸収率は約 72%であった。

### ② 分布

群 1 の投与 72 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 10 に示されている。組織中濃度は血中濃度より高く、脂肪における濃度が最も高かった。投与 72 時間後でも内容物を含む胃腸管に約 7%TAR の残留があり、この放射能の多くは循環胆汁に由来していると考えられた。

表 10 投与 72 時間後の臓器及び組織における残留放射能濃度

組織合計 (%TAR)	組織中濃度 (µg/g)
59.3	脂肪(18.0)、副腎(11.2)、肝臓(5.99)、甲状腺(5.97)、膵臓(5.90)、腎臓(2.85)、胃腸管(内容物を含む)(2.56)、脳(2.32)、カーカス(2.04)、心臓(1.88)、筋肉(1.51)、皮膚(1.42)、血液(0.42)

### ③ 排泄

群 1、2 における投与後 72 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 11 に示されている。

群 2 において胆汁中に排泄された 37.6%のうち約 26%が投与後 24 時間までに排泄され、以降排泄量は減少した。このことから、フィプロニル関連物質の腸肝循環が起きていることが示唆された。

表 11 尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

動物群	群 1	群 2
試料採取時期	投与後 72 時間	投与開始後 96 時間
実投与量 (mg/kg 体重)	3.26	0.13
尿	2.61	7.39
糞	16.0	18.0
胆汁	12.7	37.6
ケージ洗液	0.33	1.15
組織	59.3	26.6
総回収率	91.0	90.8

## (5) マウス①

ICR マウス (雄 6 匹) に 100 ppm (約 15 mg/kg 体重/日) のフィプロニルを 14 日間混餌投与し、投与期間中に検体投与の影響により死亡した 1 例及び投与期間終了後と殺されたマウス 5 例から脳及び血液試料を採取して、動物体内運命試験が実施された。

投与期間終了後と殺されたマウスの脳及び血液には、フィプロニルは認められず、代謝物 B のみが 12.4 µg/g 検出された。投与期間中に死亡したマウスの脳には、フィプロニル (19.9 µg/g) 及び B (18.9 µg/g) が認められた。(参照 7)

## (6) マウス②

ICR マウス (各群雄 10 匹) に 75 又は 150 ppm (それぞれ約 11 又は 22 mg/kg 体重/日) のフィプロニルを 28 日間又は死亡率が 50%になるまで混餌投与し、死亡したマウスと投与期間終了まで生存したマウスの血液及び脳を採取し、フィプロニル、代謝物 B 及び C の定量が行われた。

フィプロニルはいずれの試料にも認められず、代謝物 B のみが検出された。死亡例からの採血は困難で、比較に用いることのできた分析結果が少なかったものの、死亡例の血中の B の濃度は生存例より高かった。死亡例の脳試料中の B の濃度は、生存例と同程度であった(75 ppm 投与群で 11.2 及び 9.62 µg/g、150 ppm 投与群で 17.0 及び 15.6 µg/g)。(参照 7)

## (7) ラット、マウス及びウサギ①

SD ラット (一群雌 30~40 匹)、ICR マウス (一群雌 12~40 匹) 及び NZW ウサギ (一群雌 30~40 匹) に <sup>14</sup>C-フィプロニルを 0.4 mg/kg 体重 (以下 [1. (7)] において「低用量」という。) 又は 4.0 mg/kg 体重 (ラット及びマウス) 若しくは 1.2 mg/kg 体重 (ウサギ) (以下 [1. (7)] において「高用量」という。) で 14 日間強制経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

各投与群の組織中残留放射能分布は表 12 に示されている。

未変化のフィプロニルは、投与初期には各組織で認められたが、脂肪組織以外では経時的に減少した。全ての動物種において、各組織中に代謝物 B が認められ、その他の代謝物は僅かであった。

代謝物 B の組織中濃度は、低用量投与群ではいずれの動物のいずれの組織においても投与期間の進行に伴い上昇した。一方、高用量投与群では種差が認められ、ウサギでは血液、脂肪及び脳で投与終了 1 日後、肝臓及び甲状腺で投与終了 4 日後に最高濃度に達したが、ラットでは最高濃度に達するまでの時間が短く、血液では投与開始 5 日後、脂肪及び甲状腺では投与開始 5 日後に、脳及び肝臓では投与開始 10 日後に最高に達し、以降投与期間中漸減した。マウスでは脂肪が投与開始 10 日後をピークとして以降漸減、甲状腺は投与開始 10 日後に定常状態に達し、投与終了 1 日後まで維持された。それ以外は投与終了 1 日後に最高に達した。

(参照 2)

表 12 組織中残留放射能分布 (μg/g)

動物種	投与量	組織	投与開始 0.25 日後				投与終了 15 日後				
			フィプロロニル	B	C	E	フィプロロニル	B	C	E	
ラット	0.4mg /kg 体重 /日	血液	0.025	0.031	-	NA	-	0.18	-	NA	
		脂肪	1.2	1.4			0.41	15.6	0.1		
		脳	0.079	0.25			-	0.67	-		
		肝臓	0.31	0.37			-	1.6	-		
		甲状腺	0.48	0.74			NA	3.1	-		
	4mg /kg 体重 /日	血液	0.17	0.2	-	NA	-	0.85	-	NA	
		脂肪	6.6	9.8			0.36	73.7			
		脳	0.63	1			-	2.2			-
		肝臓	0.86	1.4			-	9.8			-
		甲状腺	2	2.9			NA	21.7			-
マウス	0.4mg /kg 体重 /日	血液	-	0.037	-	NA	-	0.2	-	NA	
		脂肪		2.7	-		2.4	9.3	0.13		
		脳		-	-		-	0.65	-		
		肝臓		0.54	-		-	3.5	-		
		甲状腺		0.4	0.1		NA	3.3	-		
	4mg /kg 体重 /日	血液	0.021	0.31	-	NA	-	1.2	-	NA	
		脂肪	0.94	14.1	-		0.44	55.5			
		脳	0.066	0.82	0.056		-	4.4			
		肝臓	0.43	2.9	-		-	19.6			
		甲状腺	0.5	4.9	-		NA	13			
ウサギ	0.4mg /kg 体重 /日	血液	-	0.016	-	NA	-	0.13	-	NA	
		脂肪	0.53	1	0.25		0.24	14.5			
		脳	-	0.2	-		-	0.6			
		肝臓	0.15	0.95	-		0.05	6.9			
		甲状腺	0.1	0.44	-		NA	4.2			
	1.2mg /kg 体重 /日	血液	-	0.033	-	NA	-	0.39	-	NA	
		脂肪	0.51	2.4	0.1		1.7	54.4			
		脳	0.074	0.32	-		0.05	2.4			
		肝臓	0.21	1.6	-		0.38	16.7			
		甲状腺	0.29	1.4	0.1		NA	13.6			

NA : 測定せず

- : 検出限界以下 (各組織中の各分析対象化合物の検出限界は以下のとおり)

	血液	脂肪	脳	肝臓	甲状腺
フィプロロニル	<0.01	<0.1	<0.05	<0.05	<0.1
B	<0.01	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
C	<0.01	<0.1	<0.05	<0.05	<0.1

高用量投与群の投与開始後 22 日までの濃度推移から推定した代謝物 B の消失半減期は表 13 に示されている。

表 13 代謝物 B の消失半減期(日)

動物種\試料	血液	脂肪	脳	肝臓	甲状腺
ラット	5	7	9	5	5
マウス	5	6	4	約 4	5
ウサギ	11	10	7	3	—

—：明らかな動態が得られず、推定不可。

## (8) ラット、マウス及びウサギ②

SD ラット（一群雌 5 匹）、ICR マウス（1 群雌 10 匹）及び NZW ウサギ（1 群雌 2 匹）を投与前 16 時間絶食させ、<sup>14</sup>C-フィプロニルを 5 mg/kg 体重で単回強制経口投与して、動物体内運命試験が実施された。（参照 2）

### ① 吸収

#### a. 血中濃度推移

全血中薬物動態学的パラメータは表 14 に示されている。

いずれの動物でも血中濃度の消失半減期は長く、排泄は緩慢であると考えられた。

表 14 全血中薬物動態学的パラメータ

	ラット	マウス	ウサギ
T <sub>max</sub> (hr)	9	4	12
C <sub>max</sub> (µg/g)	0.64	0.58	0.31
T <sub>1/2</sub> (日)	3	3	14

#### b. 吸収率

尿及び糞中排泄試験 [1. (8)④] における投与後 7 日間の尿中排泄率及び組織中残留放射能の合計から、フィプロニルの吸収率はラットで少なくとも 19%、マウスで少なくとも 13%、ウサギで少なくとも 6%と算出された。

### ② 分布

投与 7 日後に動物をと殺し、肝臓、腎臓、脳、甲状腺、筋肉及び脂肪を採取して体内分布が検討された。

投与 7 日後の臓器及び組織における残留放射能濃度は表 15 に示されている。

ほとんどの組織で、ウサギが最も濃度が高く、次いでラット、マウスの順であった。マウスの組織中の濃度は、ラットとほぼ同じか低かった。3 動物とも脂肪

の放射能が最高で、このほか甲状腺、肝臓及び腎臓の濃度が比較的高かった。その他の組織も全血を除き血漿より高かった。

表 15 投与 7 日後の臓器及び組織における残留放射能濃度

動物種	組織中濃度 (µg/g)
ラット	脂肪(10.9)、甲状腺(1.97)、肝臓(1.78)、腎臓(1.33)、筋肉(0.93)、脳(0.66)、血漿(0.23)
マウス	脂肪(4.95)、肝臓(1.46)、甲状腺(1.41)、筋肉(1.01)、腎臓(0.70)、脳(0.35)、血漿(0.23)
ウサギ	脂肪(21.6)、甲状腺(12.8)、肝臓(7.10)、腎臓(3.92)、筋肉(1.33)、脳(1.04)、血漿(0.26)

### ③ 代謝

HPLC 法による尿及び糞中の主要代謝物は表 16 に示されている。

尿中には 3 動物に共通の分画 M1、M2、M3 が認められたが、同定できなかった。糞中の主要代謝物はラット及びマウスでは B、ウサギでは C であった。

表 16 尿及び糞中の主要代謝物 (%TRR)

動物種	試料	時間	フィプロニル	主要代謝物
ラット	尿	0～24 時間	—	M3(32.3)、M2(29.0)、M1(15.0)
		0～7 日	—	M2(56.4)、M1(17.3)、M3(11.0)
	糞	0～24 時間	66.0	B(19.0)
		24～48 時間	5.3	B(47.2)
マウス	尿	0～24 時間	—	試験結果なし
		0～7 日	—	M2(61.9)、M3(24.0)
	糞	0～24 時間	60.7	B(22.3)
		24～48 時間	10.1	B(42.2)
ウサギ	尿	0～24 時間	—	M1(38.8)、M2(22.9)、M3(12.7)
		0～7 日	—	M2(33.3)、M3(32.7)、M1(22.2)
	糞	0～24 時間	45.8	C(38.2)
		24～48 時間	17.0	B(28.8)、C(23.4)

—：検出せず

### ④ 排泄

投与終了後 7 日間の尿及び糞中排泄率は表 17 に示されている。呼気中への排泄は認められなかった。

表 17 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	ラット	マウス	ウサギ
尿	19.9	5.43	5.53
糞	36.8	23.6	12.0
ケージ洗液	0.52	3.12	0.08
カーカス	試料採取せず	7.22	0.57
合計	57.2	39.4	18.1

(9) ラット、マウス及びウサギ③

ラット、マウス及びウサギに  $^{14}\text{C}$ -フィプロニルを 5 mg/kg 体重で単回経口投与し、全身オートラジオグラフィーにより放射能分布が検討された。

吸収は速やかで、その後広く分布した。放射能濃度は、褐色脂肪、脂肪及びハーダー腺で最も高かった。排泄は遅く、組織残留放射能濃度は投与 72 時間後に僅かな低下が見られたのみであった。(参照 7)

(10) ラット及びウサギ (*in vitro*)

SD 雄ラット及び NZW 雄ウサギから肝細胞を採取し、細胞培養液に  $^{14}\text{C}$ -フィプロニルを 4.4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  で添加して 24 時間培養し、代謝の種差が検討された。

代謝物生成率は表 18 に示されている。

ラット及びウサギの肝細胞では同じ代謝物が生成され、B が主要代謝物であった。代謝物 G は、培養が散乱光下で行われたため、光分解により生じたと考えられた。

フィプロニルの代謝経路に種差はなかったが、代謝速度はラットがウサギよりやや早かった。(参照 2)

表 18 代謝物生成率 (%TRR)

動物種	培養時間	フィプロニル	代謝物
ラット	3 時間	65.1	B(34.9)
	24 時間	—	B(59.5)、G(11.0)
ウサギ	3 時間	84.3	B(15.7)
	24 時間	26.2	B(29.4)、G(9.35)

— : 検出されず

(11) イヌ①

ビーグル犬 (一群雄 3 匹) に 2 mg/kg 体重の  $^{14}\text{C}$ -フィプロニルを単回強制経口投与し、動物体内運命試験が実施された。(参照 2)

### ① 血中濃度推移

血漿中薬物動態学的パラメータは表 19 に示されている。

表 19 血漿中薬物動態学的パラメータ

T <sub>max</sub> (hr)	6.7
C <sub>max</sub> (μg/g)	0.613
T <sub>1/2</sub> (日)	5
AUC <sub>0-168</sub> (hr・μg/g)	60.9

### ② 代謝

血漿、尿及び糞中から同定された代謝物は表 20 に示されている。

血漿及び糞中の主要代謝物は B 及び複数の未同定極性代謝物であった。尿中には極性代謝物のみが認められた。

表 20 血漿、尿及び糞中に同定された代謝物 (%TRR)

試料	時間(採取時)	フィプロニル	代謝物
血漿	1 時間	62	B(24)
	10 時間	29	B(44)
	168 時間	—	B(100)
尿	0~8 時間	—	a
糞	24~48 時間	21	B(36)、C(4)
	96~120 時間	2	B(72)

— : 検出せず

a : 未同定極性代謝物のみが認められた

### ③ 排泄

投与後 7 日間の尿及び糞中排泄率は表 21 に示されている。7 日後までに約 50% が尿及び糞から排泄され、投与放射能は主に糞中に排泄された。

表 21 投与後 7 日間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

尿	2.41
糞	48.1
ケージ洗液	0.21
合計	50.7

### (12) イヌ②

ビーグル犬 (一群雄 3 匹) に <sup>14</sup>C-フィプロニルを 20 mg/kg 体重で単回強制経口投与し、動物体内運命試験が実施された。(参照 2)

### ① 血中濃度推移

血漿中薬物動態学的パラメータは表 22 に示されている。

表 22 血漿中薬物動態学的パラメータ

T <sub>max</sub> (hr)	24
C <sub>max</sub> (μg/g)	2.5
T <sub>1/2</sub> (hr)	124
AUC <sub>0-168</sub> (hr・μg/g)	261

### ② 分布

投与 7 日後の臓器及び組織における残留放射能濃度は表 23 に示されている。

胆汁から高濃度の放射能が検出された。組織中濃度は各部位の脂肪で最も高く、次いで皮膚、肝臓であった。また、ほとんどの組織で血漿より高かった。

表 23 投与 7 日後の臓器及び組織における残留放射能濃度

投与量	組織中濃度 (μg/g)
20 mg/kg 体重	胆汁(46.3)、腎臓周囲脂肪(21.2)、皮下脂肪(13.8)、腹側部皮膚(6.7)、咽頭部皮膚(5.5)、腰背部皮膚(4.9)、肝臓(4.5)、甲状腺(2.8)、腎臓(右)(2.0)、腎臓(左)(2.0)、消化管内容物(1.9)、腸間膜リンパ節(1.5)、脳(1.2)、消化管(1.0)、血漿(1.0)

### ③ 排泄

投与後 7 日間の尿及び糞中排泄率は表 24 に示されている。

投与放射能は主に糞中に排泄された。糞中への排泄は多くが投与後 48 時間までに認められたが、その後もと殺時まで毎日投与量の数%の排泄が続いており、腸肝循環の可能性が示唆された。

表 24 投与後 7 日間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

尿	1.4
糞	79.0
ケージ洗液	0.09
合計	80.5

## (13) イヌ③

ビーグル犬(一群雄 3 匹)に 1 mg/kg 体重の <sup>14</sup>C-フィプロニルを単回静脈内投与し、動物体内運命試験が実施された。(参照 2)

### ① 血中濃度推移

血漿中薬物動態学的パラメータは表 25 に示されている。



表 25 血漿中薬物動態学的パラメータ

$C_{max}$ ( $\mu\text{g/g}$ )	1.08
$T_{1/2}$ (hr)	119
$AUC_{0-72}$ (hr $\cdot$ $\mu\text{g/g}$ )	16.6
$AUC_{0-168}$ (hr $\cdot$ $\mu\text{g/g}$ )	29.2

② 排泄

投与後 7 日の尿及び糞中排泄率は表 26 に示されている。

7 日後までの総排泄率は約 49%で、尿中の排泄は 3%未満であった。放射能の体外排泄は遅く、胆汁経由で糞中へ徐々に排泄されることが示唆された。

表 26 投与後 7 日の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

尿	2.5
糞	46.3
ケージ洗液	0.055
合計	48.9

(14) イヌ④

ビーグル犬 (雄 1 匹) に胆管カニューレを挿入し、1 mg/kg 体重の  $^{14}\text{C}$ -フィプロニルを単回静脈内投与し、経時的に投与 72 時間後まで胆汁、血液、尿及び糞を採取して、動物体内運命試験が行われた。胆汁採取時に胆汁量を測定し、無投与の個体から採取した同用量の対照胆汁が投与された。(参照 2)

① 血中濃度推移

血漿中薬物動態学的パラメータは表 27 に示されている。

胆管カニューレ未挿入イヌを用いた試験 [1. (13)] との  $AUC_{0-72}$  の比は 1.30 であり、腸肝循環する  $^{14}\text{C}$ -フィプロニルは少ないと考えられた。

表 27 血漿中薬物動態学的パラメータ

$T_{1/2}$ (hr)	133
$AUC_{0-72}$ (hr $\cdot$ $\mu\text{g/g}$ )	21.5

② 代謝

採取した胆汁中に排泄された代謝物の大部分は 2 種の極性代謝物で、未変化のフィプロニル及び代謝物 B の抱合体であると考えられた。

③ 排泄

投与後 72 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 28 に示されている。

投与後 72 時間で胆汁及び糞中に回収された総放射能は約 24%であった。この結果は、胆管カニューレ未挿入のイヌを用いた試験 [1. (13)] の結果 (投与 72 時間までの糞中回収率 22.2% TAR) と差がなく、フィプロニルは主に胆汁中に排泄されると考えられた。

表 28 投与後 72 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

尿	3.05
糞	8.77
胆汁	15.2
ケージ洗液	0.03
合計	27.1

### (15) 山羊

British Saanen 種泌乳山羊 (一群 1 頭) に、<sup>14</sup>C-フィプロニル 0.1、4 又は 20 mg/日で 7 日間連続経口投与し、尿、糞、乳汁及び血液を経時的に採取し、最終投与 23.5 時間後にと殺して骨格筋、大網脂肪、腎臓周囲脂肪、肝臓及び腎臓を採取し、動物体内運命試験が行われた。20 mg/日投与群においては、2 日目及び 3 日目は設定用量の半量が投与された。(参照 2)

#### ① 吸収

尿及び乳汁中排泄率及び組織中の残留率から算定した吸収率は、0.1、4 及び 20 mg/日投与群でそれぞれ少なくとも 19、33 及び 15%であった。

#### ② 分布

最終投与 23.5 時間後の臓器、組織等における残留放射能濃度は表 29 に示されている。

組織中濃度は脂肪組織で高く、肝臓がこれに次ぎ、腎臓及び筋肉への残留は少なかった。フィプロニルは脂溶性であり、脂肪組織が蓄積部位となって体外排泄が緩慢になることが示唆された。

表 29 臓器、組織等における残留放射能濃度

投与量 (mg/日)	組織中濃度 (µg/g)
0.1	腎臓周囲脂肪(0.009)、大網脂肪(0.008)、肝臓(0.004)、骨格筋(0.003)
4	大網脂肪(1.32)、腎臓周囲脂肪(1.30)、肝臓(0.396)、腎臓(0.099)、骨格筋(0.072)
20	腎臓周囲脂肪(1.95)、大網脂肪(1.92)、肝臓(0.862)、腎臓(0.151)、骨格筋(0.079)

#### ③ 代謝

4 及び 20 mg/日投与群における投与終了後 23.5 時間の尿、糞、乳汁及び組織

中の主要代謝物は表 30 に示されている。

未変化のフィプロニルのほかに、主要代謝物としてB、C及びEが認められた。

表 30 排泄物及び組織中の主要代謝物 (%TRR)

試料	投与量 (mg/日)	フィプロニル	同定された主要代謝物
尿	4	—	—
	20	4.16	B(22.6)
糞	4	21.2	C(34.2)、B(25.1)
	20	24.6	B(44.2)、C(15.0)
乳汁	4	26.5	B(62.3)
	20	59.8	B(22.5)、C(11.7)
筋肉	4	22.2	B(60.8)
	20	60.8	B(20.5)
腎臓	4	6.67	B(59.7)、E(17.2)
	20	3.21	B(75.1)
肝臓	4	5.36	B(64.6)、E(18.0)
	20	1.54	B(52.9)、E(11.3)
大網脂肪	4	36.8	B(52.1)
	20	73.2	B(16.9)
腎臓周囲脂肪	4	31.6	B(56.0)
	20	72.7	B(18.0)

—：同定可能な代謝物は検出されなかった。

#### ④ 乳汁への移行及び排泄

投与終了後 23.5 時間の尿、糞中排泄率及び乳汁移行率は表 31 に示されている。

投与放射能は主に糞中に排泄された。

表 31 尿、糞中排泄率及び乳汁移行率 (%TAR)

投与量	0.1 mg/日	4 mg/日	20 mg/日
尿	—	2.45	6.58
糞	64.2	17.8	61.3
乳汁	0.86	4.64	1.33
ケージ洗液	—	0.04	0.14
ケージ残屑	—	—	0.54
採取組織	18.3	25.4	7.44
合計	83.3	50.3	77.3

—：検出せず

## (16) 産卵鶏

Hisex 鶏（一群 5 羽）に、<sup>14</sup>C-フィプロニルを 0.0075、0.3 又は 1.5 mg/日の用量で 28 日間連続経口投与し、排泄物、卵を経時的に採取し、最終投与 23.5 時間後にと殺して骨格筋、脂肪、肝臓及び皮膚を採取し、動物体内運命試験が行われた。（参照 2）

### ① 分布

最終投与 23.5 時間後の臓器、組織等における残留放射能濃度は表 32 に示されている。

表 32 臓器、組織等における残留放射能濃度

投与量 (mg/日)	組織中濃度 (µg/g)
0.0075	脂肪(0.286)、皮膚(0.101)、肝臓(0.030)、骨格筋(0.005)
0.3	脂肪(11.8)、皮膚(3.87)、肝臓(1.19)、骨格筋(0.165)
1.5	脂肪(56.4)、皮膚(17.0)、肝臓(4.89)、骨格筋(0.731)

### ② 代謝

各投与群における投与終了後 23.5 時間の排泄物、卵及び組織中の主要代謝物は表 33 に示されている。

全ての用量において、卵、組織及び排泄物中の主要代謝物は B であった。

表 33 排泄物、卵及び組織中の主要代謝物 (%TRR)

試料	投与量 (mg/日)	フィプロニル	同定された主要代謝物
排泄物	0.0075	8.72	B(41.3)
	0.3	26.6	B(53.1)
	1.5	51.3	B(33.9)
卵黄	0.0075	1.93	B(97.9)
	0.3	2.70	B(95.3)
	1.5	2.62	B(96.4)
卵白	0.0075	—	—
	0.3	3.84	B(95.2)
	1.5	—	B(94.6)
皮膚	0.0075	—	B(94.5)
	0.3	—	B(85.7)
	1.5	1.64	B(98.3)
脂肪	0.0075	2.49	B(96.9)
	0.3	1.70	B(97.0)
	1.5	1.91	B(97.1)

肝臓	0.0075	—	B(98.1)
	0.3	1.04	B(97.9)
	1.5	1.36	B(98.5)
骨格筋	0.0075	—	—
	0.3	—	B(99.8)
	1.5	—	B(99.9)

—：データなし

### ③ 排泄及び卵への移行

投与終了後 23.5 時間の排泄物及び卵中放射能は表 34 に示されている。

回収率は最大で 57.5%であり、その多くは排泄物及び卵黄に存在し、卵白には少なかった。

表 34 排泄物及び卵中放射能 (%TAR)

投与量	0.0075 mg/日	0.3 mg/日	1.5 mg/日
排泄物	28.4	36.3	41.7
卵白	1.99	1.68	1.44
卵黄	16.1	15.1	13.3
ケージ洗液	—	0.06	0.07
ケージ残屑	0.04	0.57	0.43
採取組織	5.40	0.82	0.65
合計	51.9	54.5	57.5

—：検出せず

### (17) 代謝/分解物 F (ラット)

SD ラット(一群雌雄各 5 匹、組織代謝は雄 3 匹)に  $^{14}\text{C}$ -代謝/分解物 F を 1 mg/kg 体重 (以下 [1. (17)] において「低用量」という。) 若しくは 10 mg/kg 体重 (以下 [1. (17)] において「高用量」という。) で単回強制経口投与し、又は 1 mg/kg 体重/日で反復経口投与 (非標識体を 14 日間投与後、15 日目に標識体を単回経口投与) して、動物体内運命試験が実施された。(参照 2)

#### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

低用量投与群及び高用量投与群における全血中薬物動態学的パラメータは表 35 に示されている。

雌雄で統計学的有意差はなかった。 $C_{\max}$  は低用量投与群で高用量投与群の値より低かったが、用量相関関係はなかった。

表 35 全血中薬物動態学的パラメータ

投与方法	単回経口			
	1 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重	
投与量	雄	雌	雄	雌
T <sub>max</sub> (hr)	45.9	60.7	72.5	70.5
C <sub>max</sub> (μg/g)	0.14	0.15	2.03	2.31
T <sub>1/2</sub> (hr)	156	210	170	221
AUC <sub>0-648</sub> (hr・μg/g)	33.2	49.5	503	540

**b. 吸収率**

尿及び糞中排泄試験 [1. (17)④] の投与後 7 日における尿中排泄率並びに組織及びカーカス中残留放射能の合計から、吸収率は少なくとも 28%<sup>3</sup>と算出された。

**② 分布**

最終投与 7 日後の主要臓器及び組織中における残留放射能濃度は表 36 に示されている。組織中放射能濃度が比較的高かったのは脂肪であり、次いで子宮、卵巣、副腎及び肝臓等で高かった。雌で雄より高濃度を示した皮膚+被毛及び性腺組織（卵巣及び子宮）以外では、組織中濃度に雌雄差はなかった。

表 36 主要臓器及び組織中における残留放射能濃度

投与方法	投与量	性別	組織中濃度 (μg/g)
単回経口	1 mg/kg 体重	雄	脂肪(1.54)、皮膚+被毛(0.34)、副腎(0.30)、肝臓(0.28)、膵臓(0.22)、甲状腺(0.20)、腸+内容物(0.19)、腎臓(0.15)、カーカス(0.15)、肺(0.14)、血漿(0.12)
		雌	脂肪(2.73)、皮膚+被毛(0.60)、副腎(0.51)、卵巣(0.49)、膵臓(0.42)、腸+内容物(0.34)、肝臓(0.31)、甲状腺(0.28)、子宮(0.25)、腎臓(0.24)、カーカス(0.23)、肺(0.21)、筋肉(0.15)、心臓(0.14)、脳(0.11)、血漿(0.11)
	10 mg/kg 体重	雄	脂肪(18.3)、肝臓(7.02)、副腎(6.43)、腸+内容物(4.90)、肺(4.07)、膵臓(3.72)、腎臓(3.37)、血漿(2.79)
		雌	脂肪(50.8)、子宮(10.4)、卵巣(9.74)、副腎(7.40)、肝臓(6.66)、皮膚+被毛(5.06)、膵臓(4.90)、腸+内容物(4.75)、肺(4.70)、腎臓(3.83)、甲状腺(3.20)、心臓(2.91)、血漿(2.54)
反復経口	1 mg/kg 体重/日	雄	脂肪(1.97)、副腎(0.58)、肝臓(0.57)、腸+内容物(0.52)、肺(0.33)、血漿(0.33)
		雌	脂肪(3.15)、副腎(0.85)、肝臓(0.67)、卵巣(0.65)、膵臓(0.61)、腸+内容物(0.58)、肺(0.53)、皮膚+被毛(0.43)、子宮(0.42)、腎臓(0.41)、甲状腺(0.38)、心臓(0.34)、血漿(0.29)

<sup>3</sup> 組織中の放射能は消化管内容物も含むため、実際の吸収率は算出された数値より低い可能性がある。

### ③ 代謝

組織（肝臓、脂肪、皮膚及びカーカス）、尿及び糞中の代謝物分析が行われた。

組織中代謝物分析の結果、組織中には未変化の代謝/分解物 F のみが約 22%TAR 認められた。

尿及び糞中の主要代謝/分解物は表 37 に示されている。

尿及び糞中から最大 17 の代謝/分解物画分が得られたが、同定されたのは、尿及び糞に共通の代謝/分解物として、F、F のシステイン抱合体及び L、尿のみで認められる代謝/分解物として J、F の硫酸抱合体及び F のグルクロン酸抱合体、糞のみで認められる代謝/分解物として F の 4-シアノ-5-(N-)システイングリシン抱合体であった。同定された代謝/分解物は糞中の F 単体以外いずれも 10%TAR 未満であった。

代謝/分解物 F はそのまま糞中に、又は各種抱合体として尿及び糞中に排泄されると考えられた。

表 37 尿及び糞中の主要代謝/分解物 (%TAR)

試料	投与量 (投与方法)	性別	F <sup>a</sup>	代謝/分解物					
				L	J	F <sup>cc</sup>	F <sup>s</sup>	F <sup>g</sup>	F <sup>cg</sup>
尿	1 mg/kg 体重 (単回投与)	雄	0.06	2.22	0.35	0.05	0.24	—	—
		雌	0.09	1.33	0.09	0.34	0.13	0.03	—
	10 mg/kg 体重 (単回投与)	雄	0.05	5.49	0.62	0.08	0.60	0.17	—
		雌	0.06	4.23	0.47	0.69	0.90	0.29	—
	1 mg/kg 体重/日 (反復投与)	雄	0.02	4.61	0.76	—	2.35	—	—
		雌	0.01	3.04	0.41	0.66	2.29	0.03	—
糞	1 mg/kg 体重 (単回投与)	雄	44.1	3.45	—	2.20	—	—	1.42
		雌	38.5	1.72	—	1.52	—	—	0.73
	10 mg/kg 体重 (単回投与)	雄	43.9	5.12	—	3.32	—	—	3.81
		雌	39.6	2.85	—	2.77	—	—	3.07
	1 mg/kg 体重/日 (反復投与)	雄	28.5	5.19	—	3.08	—	—	3.38
		雌	35.4	2.53	—	2.45	—	—	2.41

F<sup>a</sup> : F 単体 F<sup>cc</sup> : F のシステイン抱合体 F<sup>s</sup> : F の硫酸抱合体 F<sup>g</sup> : F のグルクロン酸抱合体  
F<sup>cg</sup> : F の 4-シアノ-5-(N-)システイングリシン抱合体 — : 検出されず

### ④ 排泄

投与後 7 日の尿及び糞中排泄率は表 38 に示されている。排泄は速やかであり、投与放射能は主に糞中に排泄された。

表 38 投与後 7 日の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口				反復経口	
	1 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重		1 mg/kg 体重/日	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	6.06	4.43	8.80	10.7	10.3	10.8
糞	60.1	46.4	69.6	56.0	61.1	53.3
ケージ洗液	0.95	0.82	2.26	3.20	2.37	2.28
組織及びカーカス	26.6	41.1	19.9	30.0	22.5	31.7
合計	93.7	92.7	101	99.9	96.2	98.0

### (18) 代謝/分解物 F (山羊)

泌乳期山羊 3 頭に、<sup>14</sup>C-代謝/分解物 F を 0.05、2 又は 10 mg/kg 飼料で 7 日間カプセル経口投与し、最終投与 23 時間後にと殺して動物体内運命試験が行われた。(参照 5)

#### ① 分布

最終投与 23 時間後の臓器、組織等における残留放射能濃度は表 39 に示されている。

全ての投与群で、残留が高い組織は脂肪と肝臓であり、最も低い組織は骨格筋であった。脂肪への高い残留は、この化合物の脂肪への親和性を示していると考えられた。

表 39 臓器、組織等における残留放射能濃度

投与量 (mg/kg 飼料)	組織中濃度 (µg/g)
0.05	大網脂肪(0.078)、腎臓周囲脂肪(0.066)、肝臓(0.037)、腎臓(0.0075)、骨格筋(0.0035)
2	肝臓(0.76)、大網脂肪(0.57)、腎臓周囲脂肪(0.53)、腎臓(0.13)、骨格筋(0.0068)
10	肝臓(2.8)、大網脂肪(2.7)、腎臓周囲脂肪(2.2)、腎臓(0.47)、骨格筋(0.18)

#### ② 代謝

糞、腎臓周囲脂肪、大網脂肪及び乳汁中では、未変化の代謝/分解物 F のみが認められた。肝臓、筋肉、腎臓においても、F が主要代謝物であった。肝臓では、J 及び M のアミノ基が外れて開環した誘導体、開環した代謝物である N の存在が示唆された。また、極性物質の未同定代謝物が認められ (<10%TRR)、ピラゾール環を保持した誘導体の可能性が考えられた。筋肉では、F 以外に少量の未同定代謝物 (0.95%TRR、<0.02 µg/g) が検出された。腎臓では、F 以外の全ての化合物は少量 (0.82-5.07%TRR、0.004-0.024 µg/g) であった。尿中では、少



量の単体の F のほか、F のアミノ硫酸抱合体、グルクロン酸抱合体、N-システイン抱合体及び N-オキンドが同定された。

代謝/分解物 F は全ての投与量で乳汁及び組織の全放射能残留の主要な成分であった。

### ③ 乳汁への移行及び排泄

代謝/分解物 F の乳汁移行率及び尿、糞中排泄率は表 40 に示されている。

投与放射能は主に糞中に排泄された。乳汁中の放射能は投与開始約 104 時間後に定常状態に達し、0.05、2 及び 10 mg/kg 飼料投与群でそれぞれ 0.008、0.056 及び 0.36 µg/g であった。

表 40 乳汁移行率及び尿、糞中排泄率 (%TAR)

投与量	0.05 mg/kg 飼料	2 mg/kg 飼料	10 mg/kg 飼料
尿	7.1	4.7	3.2
糞	19.5	26	50
ケージ洗液	0.79	0.14	0.19
乳汁	5.3	0.96	2.6

### (19) 代謝/分解物 F (産卵鶏)

産卵鶏（一群 5 羽、対照群 3 羽）に、<sup>14</sup>C-代謝/分解物 F を 0、0.05、2 又は 10 mg/kg 飼料で 14 日間カプセル経口投与し、最終投与 23 時間後にと殺して動物体内運命試験が行われた。（参照 5）

#### ① 分布

最終投与 23 時間後の、臓器組織等における残留放射能濃度は表 41 に示されている。

全ての投与群で、筋肉以外の組織試料の残留放射能濃度は血漿中より高かった。卵黄、大網脂肪、皮膚及び脂肪への残留の高さは、代謝/分解物 F の脂肪親和性を示している。

表 41 臓器組織等における残留放射能濃度

投与量 (mg/kg 飼料)	組織中濃度 (µg/g)
0.05	卵管内の卵(0.058)、大網脂肪(0.058)、肝臓(0.038)、皮膚及び脂肪(0.034)、後肢の筋肉(0.004)、胸部の筋肉(0.002)
2	大網脂肪(1.61)、卵管内の卵(1.55)、肝臓(1.02)、皮膚及び脂肪(0.93)、後肢の筋肉(0.13)、胸部の筋肉(0.056)
10	大網脂肪(8.8)、卵管内の卵(8.7)、皮膚及び脂肪(5.8)、肝臓(4.1)、後肢の筋肉(0.6)、胸部の筋肉(0.25)

## ② 代謝

皮膚及び脂肪、大網脂肪及び卵白中では、未変化の代謝/分解物 F のみが認められた。排泄物、肝臓、筋肉及び卵黄においても、F が主要物であった。排泄物中における F 以外の代謝物として、アミノ硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体、L 及び F の mono-dechloro 及び mono-hydroxy 誘導体、M のアミノ基が外れて開環した代謝物並びに親化合物のピラゾール N-オキシドが同定された。肝臓では、J 及び M のアミノ基が外れて開環した誘導体が認められた。他の未同定代謝物は最大でも 10%TRR 未満で、ピラゾール環を有する誘導体又は抱合体であると考えられた。筋肉では、F 以外に 3 種の少量の未同定成分 (<0.02 µg/g、1.8-3.9%TRR) が検出された。卵黄の少量の成分は、N 及び親化合物より極性が強いピラゾール環を保持した誘導体又は抱合体と同定された。

## ③ 卵への移行及び排泄

投与終了 23 時間後までの卵及び排泄物中放射能は表 42 に示されている。

投与後 23 時間で 53~71%TAR が排泄された。

試験中、全ての用量で卵白と卵黄の残留放射能は同様の分布を示し、試験期間の終了までに、残留は定常状態に達していることが示された。各投与群における卵白中の最大残留量はそれぞれ 0.005、0.18 及び 0.85 µg/g、卵黄中では 0.052、1.55 及び 7.5 µg/g であった。

表 42 卵及び排泄物中放射能 (%TAR)

投与量	0.05 mg/kg 飼料	2 mg/kg 飼料	10 mg/kg 飼料
排泄物	53	69	71
ケージ洗液	1.6	1.4	1.2
卵白	1.9	1.3	1.3
卵黄	4.8	2.9	3.6
採取組織	4.0	4.2	6.3

## (20) 代謝/分解物 F (ラット：経皮吸収率)

ラット(系統及び匹数不明)の剃毛した表皮に、1%CMC に 0.8、8.1 及び 80.3% 濃度 (w/v) に調製した <sup>14</sup>C-代謝/分解物 F を 24 時間間隔で塗布して、代謝/分解物 F の経皮吸収に関する試験が実施された。

0.8 及び 8.1%塗布群では、代謝/分解物 F は 24 時間後にそれぞれ 2.6 及び 0.35%TAR が全身に吸収され、塗布部位に保持されている放射能を含めるとそれぞれ 9.3 及び 1.7%が吸収された。80%塗布群では投与 4 時間後には全身吸収及び塗布部位の放射能濃度の最大量である 0.7%TAR に達した。(参照 7)

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 水稲

発芽後約 21 日の水稲苗 (3~4 葉期、草丈 36~49 cm、品種名 : Supanburi60) を 20 cm×20 cm の間隔で模擬水田に移植し、<sup>14</sup>C-フィプロニルを移植 20 日後に粒剤で土壌表面に均一に処理 (以下 [2. (1)] において粒剤処理区という) 又は 20 及び 50 日後に乳剤で茎葉散布 (以下 [2. (1)] において乳剤処理区という) して、植物体内運命試験が実施された。1 回当たりの処理量は粒剤が 0.15 及び乳剤が 2.5 g ai/ha であったが、乳剤の 1 回目処理量は目標の約 34% であった。移植 51 日後に青刈り試料が、92 日後に収穫時試料が採取された。

水稲試料中の残留放射能分布は表 43 に示されている。

収穫時試料では、粒剤処理区及び乳剤処理区ともに残留放射能は枝梗で最も高く、次いでわら、もみ殻及び根部であった。玄米中の濃度は最も低かったものの、白米にも少量の残留が認められた。

いずれの処理区においても、収穫時の玄米及び白米中の主要成分は、未変化のフィプロニル (最大 51.6%TRR 及び 38.0%TRR) 及び代謝物 E (最大 12.1%TRR 及び 22.8%TRR) であった。稲体のその他の部位においては、乳剤処理区では未変化のフィプロニル (最大 80.0%TRR)、粒剤処理区では代謝物 C (最大 60.0%TRR) 及び代謝/分解物 F (最大 74.3%TRR) が最も多く検出された。このほか玄米及び白米で代謝物 G、稲体のその他の部位で代謝物 B が検出された。

玄米中の残留放射能の大半は、代謝の過程で玄米成分と結合した未変化のフィプロニル又はその代謝物であると考えられた。イネにおけるフィプロニルの代謝経路は、フィプロニルから酸化的又は還元的機序による代謝物 B、C 及び E 等の生成であった。(参照 2)

表 43 水稲試料中の残留放射能分布

処理区			TRR (mg/kg)	同定化合物 (%TRR)	
				フィプロニル	主要代謝/分解物
乳 剤 処 理 区	青刈り 試料	茎葉部	0.120	80.0	C(16.9)
		根部	0.755	35.9	F(13.2)、C(12.4)
	収穫時 試料	根部	0.101	24.9	F(19.1)、B(14.3)、C(13.0)
		わら	0.180	55.7	F(26.0)、B(16.0)、C(12.7)
		枝梗	2.10	22.8	F(26.9)、C(11.4)
		もみ殻	0.495	22.7	F(10.7)
		玄米	0.0241	51.6	a
		糠	0.155	41.6	F(11.6)
		白米	0.0134	38.0	E(13.8)
粒 剤	青刈り 試料	茎葉部	0.070	14.8	C(18.5)、F(11.7)
		根部	0.053	15.3	F(17.9)

処理区	収穫時 試料	根部	0.066	6.30	C(24.5)、F(15.7)、B(14.2)
		わら	0.099	12.1	F(23.5)、B(17.3)、C(14.8)
		枝梗	0.326	8.25	F(74.3)、C(36.8)
		もみ殻	0.073	20.5	C(51.0)、F(23.1)
		玄米	0.00516	25.4	E(12.1)
		糠	0.022	17.2	F(26.6)、C(12.0)
		白米	0.00415	17.6	E(22.8)

a : 10%TRR を超える代謝物は検出されなかった。

## (2) とうもろこし①

とうもろこし(品種: Jubilee)の播種時に<sup>14</sup>C-フィプロニル粒剤 7.10 又は 71.0 g ai/ha (それぞれ想定使用量の 2.5 又は 25 倍量)を土壌処理後覆土して、植物体内運命試験が実施された。草丈が 1 m になった時点で青刈り試料が、穀粒成熟時点で穀粒及び成熟茎葉試料が採取された。

とうもろこし試料における残留放射能分布は表 44 に示されている。

残留放射能は成熟茎葉試料で高く (3.74~4.32 mg/kg)、穀粒への残留は少量 (0.21~0.26 mg/kg) であった。(参照 2)

表 44 とうもろこし試料における残留放射能分布

処理区	試料	残留放射能(mg/kg)		
		総残留	抽出性残留	非抽出性残留
土壌処理 (7.10 g ai/ha)	青刈	0.23	0.19	0.04
	成熟 茎葉	3.74	3.31	0.43
	穀粒	0.21	0.20	0.01
土壌処理 (71.0 g ai/ha)	青刈	0.18	0.15	0.03
	成熟 茎葉	4.32	3.72	0.60
	穀粒	0.26	0.26	0.02

## (3) とうもろこし②

とうもろこし(品種: Jubilee)の播種時に<sup>14</sup>C-フィプロニル 1,460 g ai/ha を播種溝に滴下処理後覆土して、植物体内運命試験が実施された。播種 35 日後に青刈り試料が、穀粒成熟時点で穀粒及び成熟茎葉試料が採取された。

とうもろこし試料における残留放射能分布は表 45 に示されている。

各試料中には未変化のフィプロニルのほか、10%TRR を超える代謝物として E、B 及び H が認められた。

とうもろこしにおけるフィプロニルの代謝経路は、フィプロニルから、スルフィニル基の酸化により代謝物 B、還元により C 及びニトリル基の加水分解により

E を生じると想定された。(参照 2)

表 45 とうもろこし試料における残留放射能分布

処理区	試料	総残留 (mg/kg)	結合残留 (%TRR)	同定化合物(%TRR)	
				フィプロニル	主要代謝物
播種溝処理 (3.27 g ai/ha)	青刈	0.11	0.8	39.1	E(29.9)、B(11.6)、H(10.3)
	成熟茎葉	0.51	3.4	12.1	E(38.4)、B(16.2)
	穀粒	0.013	0.0	—	E(60.4)
土壌処理 (7.10 g ai/ha) (再分析)	青刈	0.21	20.6	39.9	E(12.7)
	成熟茎葉	3.7	5.2	12.1	B(27.6)、E(25.3)
	穀粒	0.16	20.7	—	E の抱合体(87.5)

—：検出されず

#### (4) てんさい

てんさい(品種: Gala) の播種時に  $^{14}\text{C}$ -フィプロニル粒剤 4 又は 40 g ai/ha (それぞれ通常使用量又は 10 倍量) を土壌処理し、播種 6 か月後に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

てんさい試料における残留放射能分布は表 46 に示されている。

残留放射能はいずれの処理量でも主として葉部に存在した。また、未変化のフィプロニルは根部でのみ確認され、根部の主要代謝物は B であり、ほかに代謝物 C 及び E が認められた。葉部の主要代謝物は B、I であり、ほかに代謝物 C、D 及び E が認められた。(参照 2)

表 46 てんさい試料における残留放射能分布

処理区	試料	残留放射能(mg/kg)		同定化合物(%TRR)	
		総残留	非抽出 性残留	フィプロ ロニル	主要代謝物
4 g ai/ha	根部	0.055	0.009	16.4	B(60.0)
	葉部	0.612	0.074	—	B(30.1)、I(19.0)
40 g ai/ha	根部	0.349	0.059	—	—
	葉部	2.03	0.463		

／：測定せず

—：検出されず

#### (5) キャベツ

キャベツ(品種: HISPI) の結球開始時及び結球開始 14 日後に  $^{14}\text{C}$ -フィプロニルを 2,000 g ai/ha とするよう葉面処理し、1 回目処理直後並びに 14、17、21、24、28 及び 35 日後にそれぞれ試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

キャベツ試料における残留放射能分布は表 47 に示されている。

収穫期の主要残留成分は未変化のフィプロニルで、ほかに 10%TRR を超える代謝/分解物として E、F 及び G が認められた。これらの代謝/分解物の残留量を濃度で換算すると、主に外葉に存在し、結球部の約 5~10 倍であった。外葉ではそのほかに代謝物 B が少量認められたが、結球部からは検出されなかった。

フィプロニルのキャベツ体内での主要代謝/分解物のうち、F 及び G は葉で生成した光分解物であり、E はフィプロニルの加水分解物であった。(参照 2)

表 47 キャベツ試料における残留放射能分布

1 回目 処理後 日数	採取 部位	回収 放射能 (mg/kg)	非抽出性 残渣 (mg/kg)	同定化合物 (%TRR)	
				フィプロニル	主要代謝/分解物
0	植物 全体	2.00	0.00	100	—
14		0.77	0.06	67.9	F(18.0)
28		1.03	0.10	55.3	F(19.4)、G(14.6)
35	外葉	2.45	0.12	47.4	G(17.5)、F(15.4)、E(12.7)
	結球部	0.48	0.03	65.5	G(13.8)、E(10.3)
	全体	2.93	0.15	51.6	G(16.4)、F(13.3)、E(12.5)

1 回目処理 14 日後の採材は、2 回目処理直前。

—：検出されず。

## (6) ひまわり

ひまわり(品種:Granosol)の播種時に  $^{14}\text{C}$ -フィプロニル顆粒剤を 2,000 g ai/ha となるよう植穴処理後覆土し、処理 1 か月後及び収穫時(処理約 4.5 か月後)に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

ひまわり試料における残留放射能分布は表 48 に示されている。

処理 1 か月後の茎葉の吸収量は 1.5%TAR 以下であった。収穫時には植物全体で 4.8%TAR が取り込まれ、その大部分は葉に分布し、種子では少なかった。

茎葉中の主要成分は未変化のフィプロニルで、主要代謝物は B であった。そのほか、葉では代謝物 C 及び E が認められた。種子では、代謝物のパターンが他の部位と異なると考えられ、多種の代謝物が検出されたが、いずれも微量で 0.01 mg/kg を超えるものはなかった。種子内では、未変化のフィプロニル及び B は検出されなかった。(参照 2)

表 48 ひまわり試料における残留放射能分布

処理後 月数	採取部位	残留放射能(mg/kg)			同定化合物(%TRR)			
		総残留	抽出性 残留	非抽出性 残留	フィプロニル	主要代謝物		
1	植物全体	0.19	0.17	0.021	/			
4.5	葉	1.31	1.08	0.23			30.0	B(14.0)
	茎	0.10	0.083	0.017			4.3	a
	頭状花	0.023	0.021	0.0020			/	
	種子	0.031	0.0292	0.0018				

/ : データなし

a : 10%TRR を超える代謝物は検出されなかった。

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的土壌中運命試験

砂壤土（英国）及び砂土（ドイツ）に  $^{14}\text{C}$ -フィプロニルを 2,000 g ai/ha となるように混和処理し、25 °C の暗所で 12 か月間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

フィプロニルの好氣性土壌における推定半減期は砂壤土で 128 日、砂土で 308 日であった。主要分解物は E 及び B で、それぞれ最大 35.7 及び 22.4% TAR 認められた。ほかに微量分解物として C、D 及び F が同定された。（参照 2）

#### (2) 嫌氣的土壌中運命試験

砂壤土（英国）を水深 12 cm として 52 日間加湿窒素を通風して嫌氣条件でインキュベートした後、 $^{14}\text{C}$ -フィプロニルを 10,000 g ai/ha となるように添加処理し、12 か月間嫌氣条件でインキュベートして、嫌氣的土壌中運命試験が実施された。

フィプロニルの嫌氣的土壌における推定半減期は 116 日であった。主要分解物は還元体である C 及び E でそれぞれ最大で 39.6 及び 18.0% TAR 認められた。そのほか微量分解物として B、D 及び F が認められた。（参照 2）

#### (3) 好氣的湛水土壌中運命試験

埴壤土（茨城）の滅菌又は非滅菌土壌を 36 日間嫌氣条件でインキュベートした後に  $^{14}\text{C}$ -フィプロニルを 0.1 mg/kg 乾土となるように添加し、水層及び土壌表層を攪拌し、湛水深約 1 cm の湛水条件下 25 °C の暗所で 181 日間好氣的にインキュベートして、好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

非滅菌土壌中では、フィプロニルは水層から土壌に速やかに移行した後分解され、系全体から検出された放射エネルギーは処理 0 日後の 96.3% TAR から 185 日後に 1.4% TAR に減少した。滅菌土壌では未変化のフィプロニルの減衰がほとんどみられなかったことから、フィプロニルの分解は微生物によると考えられた。

フィプロニルは、スルホキシド分子の還元によってスルフィド体 C に容易に分解され、さらに、加水分解によりアミド体 K を生成すると考えられた。フィプロニルの酸化によるスルホン体 B 及び加水分解によるアミド体 E の生成はごく僅かであった。生成した全ての分解物は、湛水土壤中でさらに分解が進行又は結合残留物に組み込まれると考えられた。

フィプロニルの好氣的湛水土壤中での推定半減期は 87 日と算出された。(参照 2)

#### (4) 土壤吸脱着試験

5 種類の土壤 [壤質砂土 (ドイツ)、砂壤土 (英国)、壤土 (英国)、砂質埴壤土① (フランス)、砂質埴壤土② (フランス)] を用いて、フィプロニルの土壤吸脱着試験が実施された。

各土壤におけるフィプロニルの土壤吸着パラメータは表 49 に、土壤脱着パラメータは表 50 に示されている。(参照 2)

表 49 土壤吸着試験における土壤吸着パラメータ

供試土壤	$K^{ads}$	$K_{FOC}$
壤質砂土 (ドイツ)	89.6	2,670
砂壤土 (英国)	26.2	7,820
壤土 (英国)	149	3,490
砂質埴壤土① (フランス)	58.1	4,990
砂質埴壤土② (フランス)	67.2	4,210

表 50 土壤脱着試験における土壤脱着パラメータ

供試土壤	$K^{des}$	$K_{FOC}$
壤質砂土 (ドイツ)	118	3,530
砂壤土 (英国)	93.7	28,000
壤土 (英国)	144	3,380
砂質埴壤土① (フランス)	83.7	7,190
砂質埴壤土② (フランス)	87.1	5,460

#### (5) 土壤吸着試験

4 種類の土壤 [細粒強グライ土 (宮城)、沖積固結強グライ土 (新潟)、洪積埴壤土 (茨城)、灰色低地土 (宮崎)] を用いて、フィプロニルの土壤吸着試験が実施された。

吸着パラメータは表 51 に示されている。

フィプロニルの有機炭素吸着係数  $K_{FOC}$  は 548~1,720 であった。(参照 2)



表 51 土壌吸着試験における土壌吸着パラメータ

供試土壌	K <sub>ads</sub>	K <sub>FOC</sub>
細粒強グライ土	40.2	1,260
沖積固結強グライ土	28.3	1,720
洪積埴壤土	15.5	548
灰色低地土	9.55	612

#### 4. 水中運命試験

##### (1) 加水分解試験

pH 5 (クエン酸緩衝液)、7 (イミダゾール緩衝液) 及び 9 (ホウ酸緩衝液) の 3 種類の緩衝液に、<sup>14</sup>C-フィプロニルを 0.9 mg/L となるように添加し、24.7 ~ 25.4 °C の恒温暗条件下で、30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

処理 30 日後におけるフィプロニルの残存量は pH 5 及び 7 で約 98% TAR 以上であり、安定であった。pH 7 では微量の分解物 E が認められた。pH 9 ではフィプロニルの残存量は約 48% TAR であり、半減期は約 28 日と計算された。主要分解物は E で経時的に増加した。

フィプロニルは、主としてニトリル基がアミドに加水分解されて分解物 E を生成すると考えられた。(参照 2)

##### (2) 水中光分解試験① (緩衝液)

pH 5 のクエン酸緩衝液を滅菌し、<sup>14</sup>C-フィプロニルを 0.9 mg/L の濃度で添加し、24.4 ~ 25.3 °C で 6 時間、キセノン光 (光強度: 464 W/m<sup>2</sup>、波長範囲: 295 ~ 775 nm) を照射して、水中光分解試験が実施された。

フィプロニルは照射後速やかに分解されて、分解物 F 及び G を生成した。これらの分解物は経時的に増加した。暗所対照区では分解しなかった。試験終了時には、有機相に未変化のフィプロニルが 33.5% TAR 及び分解物 F が 42.7% TAR、水相に分解物 G が 8.2% TAR 認められた。フィプロニルの推定半減期は、キセノンランプ下で 3.63 時間であり、東京春季太陽光換算では 17.7 時間と算出された。(参照 2)

##### (3) 水中光分解試験② (自然水)

ろ過滅菌した自然水 (英国 Manningtree Aldhams Farm、pH 8.0) に <sup>14</sup>C-フィプロニルを 0.95 mg/L の濃度で添加し、25 ± 2 °C で 30 時間キセノン光 (光強度: 33.1 W/m<sup>2</sup>、波長範囲: 300 ~ 400 nm) を照射して水中光分解試験が実施された。

照射試料中ではフィプロニルは速やかに分解し、処理 30 時間後に、フィプロニルが 2.42% TAR、主要分解物として F が 56.0% TAR 及び G が 12.1% TAR、ほ

かに微量の分解物 B 及び D が認められた。フィプロニルの半減期は 0.21 日であり、東京の春季自然太陽光に換算すると 0.89 日であった。非照射試料中では、フィプロニルはほとんど分解せず、試験終了時、微量の分解物 B、C、D 及び E が認められた。（参照 2）

## 5. 土壌残留試験

火山灰壤土（茨城）、沖積鈹質砂質壤土（高知）を用いて、フィプロニル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 52 に示されている。（参照 2）

表 52 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	条件	濃度	土壌	推定半減期（日）
圃場 試験	水田	100 g ai/ha	火山灰壤土	41
			沖積鈹質砂質壤土	21
	畑地	1,200 g ai/ha	火山灰壤土	34
			沖積鈹質砂質壤土	41
容器内 試験	水田	0.2 mg/kg	火山灰壤土	7.1
			沖積鈹質砂質壤土	3.2
	畑地	2 mg/kg	火山灰壤土	36
			沖積鈹質砂質壤土	60

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

水稻、野菜等を用い、フィプロニル並びに代謝/分解物 B、C、E 及び F 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。水稻におけるフィプロニル並びに代謝/分解物 B、C、E 及び F の最高値は、いずれも最終散布 141 日後に収穫した稲わらで認められ、それぞれ 0.04（フィプロニル）、0.03（代謝物 B）、0.19（代謝物 C）、0.01（代謝物 E）及び 0.01（代謝/分解物 F） mg/kg であった。可食部におけるフィプロニルの最高値は、最終散布 21 日後に収穫したはくさい（茎葉）で認められ、0.02 mg/kg であった。可食部における代謝物については、B が最終散布 21 日後に収穫したはくさい（茎葉）において 0.001 mg/kg 検出されたが、代謝/分解物 C、E 及び F は定量限界未満であった。（参照 2）

### (2) 畜産物残留試験（搾乳牛）

ホルスタイン種泌乳牛（一群 3 頭、対照群 2 頭）に、フィプロニルを 0、0.04、0.13 又は 0.43 mg/kg 飼料となるように作成したカプセルを 35 日間経口投与して、フィプロニル、代謝物 B 及び C を分析対象とした畜産物残留試験が実施さ

れた。

投与開始 34 日後の乳汁試料中では、ほとんどが代謝物 B として存在し、未変化のフィプロニル及び代謝物 C は定量限界未満 (<0.01 µg/g) であった。

組織中代謝物濃度は表 53 に示されている。

最も残留が多い組織は脂肪であった。全ての組織において残留は投与量に応じて増加した。主な代謝物は B であり、0.43 mg/kg 飼料投与群の脂肪でフィプロニルが 0.033 µg/g 検出された以外は、フィプロニル及び代謝物 C とも定量限界未満であった。(参照 2)

表 53 組織中代謝物濃度 (µg/g)

投与量	組織	フィプロニル	B	C	合計
0.04 mg/kg 飼料/日	肝臓	—	0.012	—	0.012
	腎臓	—	<0.01	—	0.01
	筋肉	—	<0.01	—	0.01
	脂肪	<0.01	0.049	—	0.059
0.13 mg/kg 飼料/日	肝臓	—	0.049	—	0.049
	腎臓	0.007	0.011	—	0.017
	筋肉	0.003	0.01	—	0.013
	脂肪	<0.01	0.167	<0.01	0.186
0.43 mg/kg 飼料/日	肝臓	—	0.133	—	0.133
	腎臓	<0.01	0.03	—	0.03
	筋肉	<0.01	0.036	—	0.046
	脂肪	0.033	0.468	<0.01	0.511

— : 検出限界以下

### (3) 畜産物残留試験(牛)

フィプロニル噴霧投与 (2.5 g ai/ha、総適用量はフィプロニルとして 0.75 mg/頭、平均皮膚領域を 3 m<sup>2</sup>として算出) 後の牛 32 頭 (3 頭/投与群、2 頭/対照群) に、フィプロニルを散布 (2.5 g ai/ha 及び 5 g ai/ha) した乾草における推定残留量を最大 14 日間カプセル経口投与し、畜産物残留試験が実施された (各投与日におけるカプセル中のフィプロニル量は表 54 参照)。各組織 (肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪) 中のフィプロニル及び代謝物が測定され、総残留濃度が求められた。

結果は表 55 に示されている。全ての投与群において、最高濃度の残留は脂肪中でみられた。(参照 5、7)

表 54 カプセル中フィプロニル量 (mg)

投与日	散布量 (g ai/ha)		投与日	散布量 (g ai/ha)		投与日	散布量 (g ai/ha)	
	5	2.5		5	2.5		5	2.5
1	5.0	2.5	6	1.4	0.7	11	0.5	0.3
2	3.9	1.9	7	1.1	0.6	12	0.4	0.2
3	2.7	1.4	8	0.8	0.4	13	0.4	0.2
4	1.5	0.8	9	0.7	0.4	14	0.3	0.1
5	1.5	0.7	10	0.6	0.3			

表 55 組織中総残留濃度 (µg/g)

投与群 (g ai/ha)	組織	投与開始後日数 (日)						
		5	10	14	20	27	34	41
		5日間 <sup>a</sup>	10日間 <sup>a</sup>	14日間 <sup>a</sup>	14日間 <sup>a</sup>	14日間 <sup>a</sup>	14日間 <sup>a</sup>	14日間 <sup>a</sup>
		休薬0日	休薬0日	休薬0日	休薬6日	休薬13日	休薬20日	休薬27日
5	肝臓	0.006~ 0.021	0.002~ 0.006	0.004~ 0.013	0.007~ 0.008	0.006~ 0.023	0.002~ 0.006	0.003~ 0.004
	腎臓	0.005~ 0.010	0.003~ 0.005	0.002~ 0.006	0.003~ 0.008	0.004~ 0.008	0.001~ 0.003	0.002~ 0.003
	筋肉 (横隔膜)	0.009~ 0.016	0.007~ 0.009	0.003~ 0.004	0.005~ 0.008	0.001~ 0.004	0.002~ 0.004	0.002
	筋肉(腰部及 びRound)	0.002~ 0.003	0.001~ 0.004	0.001~ 0.003	0~0.003	0~0.003	0.001~ 0.004	0.001~ 0.002
	脂肪 (腎臓周囲)	0.108~ 0.132	0.103~ 0.140	0.086~ 0.174	0.078~ 0.085	0.049~ 0.095	0.033~ 0.062	0.024~ 0.083
	脂肪(腹部)	0.083~ 0.131	0.101~ 0.122	0.085~ 0.164	0.075~ 0.086	0.036~ 0.094	0.021~ 0.059	0.029~ 0.066
	脂肪(皮下)	0.087~ 0.133	0.061~ 0.112	0.062~ 0.176	0.077~ 0.085	0.051~ 0.104	0.035~ 0.073	0.033~ 0.075
2.5	肝臓	/	0.004~ 0.005	0.003~ 0.004	/	0.002~ 0.007	/	/
	腎臓	/	0.002~ 0.003	0.003	/	0.002~ 0.003	/	/
	筋肉(横隔 膜、腰部及び Round)	/	0.002~ 0.006	0.003~ 0.005	/	0.002~ 0.003	/	/
	脂肪 (腎臓周囲)	/	0.066~ 0.103	0.040~ 0.103	/	0.027~ 0.039	/	/
	脂肪(腹部)	/	0.061~ 0.096	0.049~ 0.087	/	0.028~ 0.037	/	/
	脂肪(皮下)	/	0.061~ 0.102	0.062~ 0.079	/	0.027~ 0.033	/	/

a : 投与期間 / : 測定せず

#### (4) 畜産物残留試験(乳汁)

ホルスタイン種泌乳牛(一群3頭<sup>4</sup>、対照群1頭)に、フィプロニルを0又は1.05 mg/kg 飼料となるように作成したカプセルを20日間経口投与して、フィプロニル、代謝物B及びCを分析対象とした畜産物残留試験が実施された。

投与14日後～投与19日後の乳汁試料中ではほとんどが代謝物Bとして存在し、最大で0.044 µg/g認められた。フィプロニル及び代謝物Cは定量限界未満(<0.003 µg/g)であった。フィプロニル及び代謝物の消失半減期は5.2日であった。

乳脂肪試料中では、フィプロニル及び代謝物Bがそれぞれ0.035及び0.51 µg/g認められ、代謝物Cも微量に認められた。代謝物Bの濃縮係数は13.4であった。(参照2)

#### (5) 畜産物残留試験(産卵鶏)

白色レグホン種産卵鶏(一群10羽)にフィプロニルを0、0.010、0.031又は0.103 mg/kg 飼料となるように作成したカプセルを42日間経口投与して、フィプロニル、代謝物B及びCを分析対象とした畜産物残留試験が実施された。

投与開始41日後の卵中ではほとんどが代謝物Bとして存在し、未変化のフィプロニルは0.103 mg/kg 飼料投与群でごく微量(<0.01 µg/g)検出され、代謝物Cは検出されなかった。

組織中の代謝物濃度は、表56に示されている。

最も残留が多い組織は脂肪であった。主な残留物は代謝物Bであり、フィプロニル及び代謝物Cとも定量限界未満(<0.01 µg/g)であった。(参照2)

表56 組織中代謝物濃度 (µg/g)

投与量	組織	フィプロニル	B	C	合計
0.010 mg/ kg 飼料/日	肝臓	—	<0.01	—	0.01
	筋肉	—	<0.01	—	0.01
	皮膚/脂肪	—	0.013	—	0.013
0.031 mg/ kg 飼料/日	肝臓	0.003	0.020	—	0.023
	筋肉	—	<0.01	—	0.010
	皮膚/脂肪	0.007	0.054	0.004	0.065
0.103 mg/ kg 飼料/日	肝臓	<0.01	0.069	—	0.079
	筋肉	—	0.012	—	0.012
	皮膚/脂肪	<0.01	0.191	—	0.201

— : 検出限界以下

<sup>4</sup> 投与群は、投与期間中3頭であったが、1頭は投与終了後乳房炎のため試験から除外され、投与後期間中は2頭から試料を得た。

## (6) 代謝/分解物 F についての畜産物残留試験 (泌乳牛)

代謝/分解物 F を泌乳牛 (各 3 頭) に 0.025、0.075、0.3 又は 1 mg/kg 飼料となるよう 35 日間投与して、代謝/分解物 F についての畜産物残留試験が実施された。

0.025 mg/kg 飼料投与群の検体摂取量は、0.0029 mg/kg 体重/日であった。0.025 mg/kg 飼料投与群における代謝/分解物 F の畜産物残留濃度は表 57 に示されている。

本試験において、投与 15~20 日で濃度が平衡に達した際の乳汁中の濃度は、高用量投与群以外は、投与量に相当した。代謝/分解物 F は脱脂乳より乳脂肪に多く残留し、乳脂肪濃縮係数は 16 であった。(参照 4)

表 57 代謝/分解物 F の畜産物残留濃度 (泌乳牛)

試料	代謝/分解物 F の残留量 (mg/kg)	
	最高値	平均値
乳汁	—	0.0033
筋肉	0.0033	<0.0022
肝臓	0.0418	0.0396
腎臓	0.0066	0.0055
脂肪	0.0473	0.044

濃度はフィプロニル量換算により示されている。  
—: データなし

## (7) 代謝/分解物 F についての畜産物残留試験 (産卵鶏)

代謝/分解物 F を産卵鶏に投与した試験における残留濃度の割合が、表 58 に示されている。代謝/分解物 F の残留は、鶏の飼料となりうる農産物のうち、稲の穀粒のみに認められた。茎葉散布又は種もみ浸漬処理された 29 例の稲における残留量は、<0.001(27 例)、0.002 又は 0.005 mg/kg であった。(参照 4)

表 58 代謝/分解物 F の畜産物残留濃度 (産卵鶏)

試料	残留量 (%TAR)
排泄物	50-70
卵及び可食部計	<6
卵白	1-2
卵黄	3-5
組織	4-6

## 7. 一般薬理試験

マウス、ラット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 59 に示されている。(参照 2)

表 59 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数/群	投与量 (明記あるもの以外は mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態	ICR マウス	雄 3	10、30、 100、300 (経口) <sup>a</sup>	10	30	間代性痙攣、挙尾反 応、振戦及び瞳孔散大 等 100 mg/kg 体重以上 で死亡例	
	体温	Wistar ラット	雄 6	3、10、30 (経口) <sup>a</sup>	30	—	投与による影響なし	
	筋弛緩作用	ICR マウス	雄 8	3、10、30 (経口) <sup>a</sup>	30	—	投与による影響なし	
	抗痙攣 作用	最大電撃 痙攣	ICR マウス	雄 10	3、10、30 (経口) <sup>a</sup>	30	—	投与による影響なし
		抗ペンチレン テトラゾール 作用	ICR マウス	雄 10	3、10、30 (経口) <sup>a</sup>	10	30	抗ペンチレンテトラゾール作用 なし 30 mg/kg 体重で死亡 例
	自然脳波	NZW ウサギ	雌 5	4 (経口) <sup>b</sup>	—	4	皮質 EEG の総電気活 性とスペクトル成分 の変化が出現	
4、8 (経口) <sup>b</sup> 4 日間反復				—	4	皮質 EEG の脳波全体 の振幅低下傾向、大き な徐波と鋭波出現 激越行動、過呼吸、呼 吸窮迫症、異常低姿 勢、皮膚温上昇、耳介 血流量増加、振戦、運 動失調、痙攣 4 mg/kg 体重以上で 死亡例		
循環器系	血圧、 心拍数、 心電図	NZW ウサギ	雌 8	4 (経口) <sup>c</sup>	4	—	投与による影響なし	
血液系	溶血作用	Wistar ラット	雄 6	3、10、30 (経口) <sup>a</sup>	30	—	投与による影響なし	
自律神経系	瞳孔径	Wistar ラット	雄 6	3、10、30 (経口) <sup>a</sup>	10	30	瞳孔散大	

平滑筋	炭末輸送能	ICR マウス	雄 8	3、10、30 (経口) a	10	30	炭末輸送能の抑制(抑制率 30.5%)
-----	-------	------------	-----	-------------------	----	----	---------------------

- : 最大無作用量又は最小作用量が設定されない。

a : 0.5%トラガント溶液を用いた。

b : 0.5%Tween80 添加 MC 懸濁液を用いた。

c : 0.5%Tween80 添加 CMC 懸濁液を用いた。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

フィプロニル原体のラット、マウス及びウサギを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 60 に示されている。(参照 2)

表 60 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	92	103	立毛、下痢、円背位、異常歩行、嗜眠、呼吸数低下、四肢蒼白化及び眼瞼下垂等 雌雄：80 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	49	57	自発運動低下、横転、間代性痙攣、拳尾、自発運動の亢進及び被毛の汚れ 死亡例：肺赤色斑 雌雄：36 mg/kg 体重で死亡例
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	445	354	痙攣、振戦、下痢、消瘦、自発運動亢進、遅発性痙攣 死亡例：胸腔体液貯留、変色肺（表面構造粗造）及び尿中血液混入 雌雄：250 mg/kg 体重以上で死亡例
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L) 0.682		被毛の汚れ、立毛、円背位、接触時発声、流涎、低体温、振戦、痙攣、運動失調及び脱毛等 死亡例：肺重量増加 雌雄：全投与群で死亡例
	SD ラット 雌雄各 5 匹	0.36	0.42	粗毛、鼻及び口周囲の湿潤及び赤色痂皮、眼周囲の赤色痂皮、泌尿生殖器湿潤、自発運動低下、協調運動失調等、一過性の体重増加抑制又は体重減少 死亡例：胃の赤色、黒色巣、潰瘍、肥厚白色表面 雄：全投与群で死亡例、0.52 mg/L 以上で全例死亡 雌：0.52 mg/L 以上で全例死亡

代謝物のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 61 に示されている。(参照 2)



表 61 急性毒性試験結果概要（代謝/分解物）

投与経路	検体	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
経口	B	SD ラット 雌雄 各 5~10 匹	184	257	立毛、うずくまり姿勢、よろめき歩行、嗜眠、四肢の蒼白、下痢、呼吸数低下、運動失調、流涎過多及び間代性痙攣 死亡例：体重減少 雌雄：100 mg/kg 体重以上で死亡例
	C <sup>a</sup>	SD ラット 雌雄各 5 匹	464	732	立毛、被毛の汚染、鼻周囲の汚染、胃粘膜の変色、出血、ガス充満、腸管腔内出血痕 雄：299 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：506 mg/kg 体重以上で死亡例
			69	100	過剰な飛び上がり、自発運動亢進、振戦、強直性痙攣、取扱時のうずくまり、円背位、鎮静及び自発運動低下等 生存例：肝腫大 雄：65 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：90 mg/kg 体重以上で死亡例
	D	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	E	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	雄：肝腫大 死亡例なし
	F	SD ラット 雌雄各 5 匹	18	15	痙攣、音に対する過剰反応、自発運動量減少、呼吸困難、緩徐呼吸、流涎過多、肝小葉変性を伴う肝肥大又は肝変色 雌雄：20 mg/kg 体重以上で死亡例
	G	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	H	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	I	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
経皮	B	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	C <sup>a</sup>		500~4,000		鼻周囲の汚染、立毛、血涙、痙攣 4,000 mg/kg 体重で死亡例
	F		>2,000	>2,000	紅涙、立毛、頻呼吸、自発運動欠如、鎮静行動、振戦等 死亡例：肝出血及び初期線維化を伴う限局性壊死及び炎症細胞浸潤 雌：2,000 mg/kg 体重で死亡例

a：純度不明

## (2) 急性神経毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、0.5、5 及び 50 mg/kg 体重）投与による急性神経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 62 に示されている。

50 mg/kg 体重投与群において、雄 5 例、雌 1 例が死亡した。

本試験において、5 mg/kg 体重投与群の雌雄で後肢開脚幅縮小が認められたので、急性神経毒性に対する無毒性量は雌雄とも 0.5 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 2）

表 62 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> <li>・間代性痙攣（1-2 日）</li> <li>・間代性痙攣（走行発作）（7 時間）</li> <li>・強直性痙攣（2 日）</li> <li>・削瘦（5 日）</li> <li>・脱水（2-5 日）</li> <li>・被毛粗造（1-5 日）</li> <li>・尿汚染（2-5 日）</li> <li>・四肢低温（2 日）</li> <li>・四肢蒼白（5 日）</li> <li>・体重増加抑制（7-14 日）</li> <li>・振戦（7 時間）</li> <li>・覚醒減少（7 時間）</li> <li>・筋緊張低下（7 時間）</li> <li>・直腸温低下（7 時間）</li> <li>・自発運動減少（8 時間）</li> <li>・眼瞼下垂又は半閉鎖（7 時間）</li> <li>・頭の上下動（7 時間）</li> <li>・瞳孔径縮小（7 時間）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・間代性痙攣（2 日）</li> <li>・脱水（2 日）</li> <li>・尿汚染（2 日）</li> <li>・振戦（7 時間）</li> <li>・覚醒減少（7 時間）</li> <li>・筋緊張低下（7 時間）</li> <li>・直腸温低下（7 時間）</li> <li>・自発運動減少（8 時間）</li> </ul>
5 mg/kg 体重以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・後肢開脚幅縮小（7 時間）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・後肢開脚幅縮小（7 時間）</li> </ul>
0.5 mg/kg 体重	毒性所見なし	毒性所見なし

注) 所見の（ ）は投与後の時間

## (3) 急性神経毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、2.5、7.5 及び 25 mg/kg 体重）投与による急性神経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 63 に示されている。

死亡例はなかった。

本試験において、7.5 mg/kg 体重投与群の雄で着地開脚幅の縮小が、雌で体重増加抑制が認められたので、急性神経毒性に対する無毒性量は雌雄とも 2.5 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 2）

表 63 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
25 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制（7-14 日）</li> <li>・ 異常行動（7 時間）</li> <li>・ 異常姿勢（7 時間）</li> <li>・ 体温低下（7 時間）</li> <li>・ 自発運動量低下（7 時間）</li> <li>・ 前肢握力増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 異常行動（7 時間）</li> <li>・ 異常姿勢（7 時間）</li> <li>・ 体温低下（7 時間）</li> <li>・ 着地開脚幅縮小（7 時間）</li> <li>・ 自発運動量低下（7 時間）</li> </ul>
7.5 mg/kg 体重以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 着地開脚幅縮小（7 時間）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制（7-14 日）</li> </ul>
2.5 mg/kg 体重	毒性所見なし	毒性所見なし

注) 所見の ( ) は投与後の時間

#### (4) 代謝/分解物 F の急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いて、代謝/分解物 F の単回強制経口（原体：0、0.5、2 及び 12 mg/kg 体重）投与による急性神経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 64 に示されている。

死亡例はなかった。

本試験において、12 mg/kg 体重投与群の雌雄で後肢開脚幅の縮小等が認められたので、急性神経毒性に対する無毒性量は雌雄とも 2 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 2）

表 64 代謝/分解物 F の急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
12 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 後肢開脚幅の縮小（6 時間）</li> <li>・ 直腸温低下（6 時間）</li> <li>・ 自発運動量減少（6 時間）</li> <li>・ 立ち直り反射鈍化（14 日）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 後肢開脚幅の縮小（6 時間）</li> <li>・ 直腸温低下（6 時間）</li> <li>・ 自発運動量減少（6 時間）</li> </ul>
2 mg/kg 体重以下	毒性所見なし	毒性所見なし

注) 所見の ( ) は投与後の時間

### 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた皮膚及び眼刺激性試験が実施され、皮膚刺激性及び眼粘膜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）及び遅延接触過敏反応試験（Maximization 法）が実施され、軽度の皮膚感作性が認められた。（参照 2）

### 10. 亜急性毒性試験

#### (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1、5、30 及び 300 ppm：平均検体摂取量は表 65 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 65 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1 ppm	5 ppm	30 ppm	300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.07	0.33	1.93	19.9
	雌	0.07	0.37	2.28	24.0

各投与群で認められた毒性所見は表 66 に示されている。

本試験において、300 ppm 投与群の雄及び 30 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量<sup>5</sup>増加等が認められたので、無毒性量は雄で 30 ppm (1.93 mg/kg 体重/日)、雌で 5 ppm (0.37 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 66 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
300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ A/G 比低下</li> <li>・ 肝及び甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮肥大<sup>§</sup>、ろ胞細胞過形成<sup>§</sup></li> <li>・ TP、Glob 増加</li> <li>・ 汎小葉性肝細胞脂肪性空胞化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ MCV、MCH 低下、PLT 増加</li> <li>・ A/G 比低下</li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮肥大</li> <li>・ 甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・ TP、Glob 増加</li> </ul>
30 ppm 以上	30 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ Ht 低下、PT 短縮</li> </ul>
5 ppm 以下		毒性所見なし

§：統計学的な有意差はないが投与の影響と考えられた。

## (2) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル（原体：0、0.5、2.0、10.0 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。

10.0 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 匹と雌 3 匹は投与開始後 1～2 週に食欲不振、体重減少及び削瘦を示し、投与開始後 10 日、8～10 日に切迫と殺された。

各投与群で認められた毒性所見は表 67 に示されている。

本試験において、10.0 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 2.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 2.0 mg/kg 体重/日、雌で 0.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

<sup>5</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

表 67 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
10.0 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・食欲不振、摂餌量減少、体重減少、削瘦、軽度脱水、体温低下、活動低下及び円背位（1～2 週）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・食欲不振、摂餌量減少、体重減少、削瘦、活動低下及び円背位（1～2 週）</li> <li>・痙攣、行動鎮静、過剰流涎、後肢伸展、見当識障害、運動失調、視野障害、心拍不規則（1～2 週）</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>・削瘦（3 週）<sup>a</sup></li> <li>・散発性全身筋攣縮（3 週）<sup>a</sup></li> <li>・點頭、顔面攣縮、瞬き反射過剰、催吐反射過剰（6 週）<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・触覚性踏み直り反応低下（12 週）<sup>a</sup></li> </ul>
2.0 mg/kg 体重/日以上	2.0 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制（2 週）</li> <li>・摂餌量軽度減少（1,2,8,9,12 週）</li> </ul>
0.5 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

注) 所見の（ ）は投与後の時間

a：第 3 週以降投与条件が変更されたため、参考資料とした。

### （3）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、0.5、5.0 及び 150 ppm：平均検体摂取量は表 68 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 68 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		0.5 ppm	5.0 ppm	150 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.0297	0.301	8.89
	雌	0.0354	0.351	10.8

各投与群で認められた毒性所見は表 69 に示されている。

本試験において、150 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄で 5.0 ppm（雄：0.301 mg/kg 体重/日、雌：0.351 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 2）

表 69 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
150 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少（1 週）</li> <li>・体重増加抑制（1-2 週）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少（1 週）</li> <li>・体重増加抑制（2 週）</li> </ul>
5.0 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

#### (4) 13日間亜急性神経毒性試験（イヌ）＜参考資料＞<sup>6</sup>

ビーグル犬（投与群雌4匹、対照雌1匹）に、フィプロニルをカプセル（原体：0、20 mg/kg 体重/日）投与し、神経毒性症状が発現した翌日から投与を中止し、その後28日間変化を観察する13日間亜急性神経毒性試験が実施された。

投与初日から投与動物には顕著な食欲不振が認められ、投与開始3日までに全投与動物で体重減少が認められ、投与1週の検査で4例中3例に消瘦が認められた。投与5日、7日又は13日後に、異常歩行、振戦、四肢又は体幹の強直、痙攣、點頭、顔面攣縮等が認められ、翌日から投与が中止された。食欲は投与中止後3～8日で回復し、投与中止後17日までに元の体重に回復した。神経症状は投与中止後19～27日の検査では消失していた。

神経機能検査では、瞬き反射、踏み直り反応（視覚性及び触覚性）、瞳孔対光反射、共感性対光反射、姿勢性突伸反応、緊張性頸反応及び後肢飛び直り反応の抑制、姿勢の異常、歩行異常、過剰屈腱、嘔吐、角膜反応、點頭等が認められた。反応のタイプ、頻度及び時期はさまざまであり、投与中止後の回復は緩やかであった。

障害回避検査で投与中止後4～9日に一時的な視覚障害が疑われる例があり、聴覚検査では、試験期間中明確な影響は認められなかったが、対照動物より一般的に反応が遅かった。死亡は認められなかった。観察期間終了時の病理学的検査では、病理学的及び組織学的変化は認められなかった。（参照2）

#### (5) 21日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌雄各6匹）を用いた経皮（原体：0、0.5、1.0、5.0及び10.0 mg/kg 体重/日、6時間/日、週5日連続）投与による21日間亜急性経皮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70に示されている。

本試験において、10.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で自発運動亢進等が認められたので、無毒性量は雌雄とも5.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照2）

表70 21日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10.0 mg/kg 体重/日	・ 自発運動亢進 ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少	・ 自発運動亢進
5.0 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

#### (6) 代謝物Cの90日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各10匹）を用いた代謝物Cの混餌（C：0、10、25、50

<sup>6</sup> 本試験は投与中止による回復性を見たものであることから、参考資料とした。

及び 300 ppm：平均検体摂取量は表 71 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 71 代謝物 C の 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	25 ppm	50 ppm	300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.69	1.77	3.54	21.5
	雌	0.81	2.15	4.14	24.6

各投与群で認められた毒性所見は表 72 に示されている。

本試験において、50 ppm 以上投与群の雄及び 300 ppm 投与群の雌で甲状腺絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 25 ppm (1.77 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm (4.14 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 72 代謝物 C の 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
300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・WBC 及び Lym 減少</li> <li>・血中カルシウム増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮肥大</li> <li>・甲状腺ろ胞細胞過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・MCV、MCH 及び低下</li> <li>・Glu 増加</li> <li>・PT 短縮</li> <li>・血中カルシウム及び無機リン増加</li> <li>・肝及び甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮肥大</li> </ul>
50 ppm 以上	・甲状腺絶対及び比重量増加	50 ppm 以下毒性所見なし
25 ppm 以下	毒性所見なし	

#### (7) 代謝物 C の 4 週間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料＞<sup>7</sup>

ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹）を用いた代謝物 C のカプセル（C：0、1、5、15 mg/kg 体重/日）投与による 4 週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 73 に示されている。(参照 2)

表 73 代謝物 C の 4 週間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
15 mg/kg 体重/日		<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制<sup>§</sup>及び摂餌量減少<sup>§</sup></li> <li>・血中無機リン増加</li> </ul>
5 mg/kg 体重/日 以上	・ALP 増加 <sup>§§</sup>	・ALP 増加 <sup>§</sup>
1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup>：統計学的に有意差はないが投与の影響と考えられた。

<sup>§§</sup>：5 mg/kg 体重/日投与群では統計学的に有意差はないが投与の影響と考えられた。

<sup>7</sup> 雌雄各 2 匹の試験であることから参考資料とした。

### (8) 代謝物 E の 4 週間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた代謝物 E の混餌 (E : 0、50、500、5,000 及び 15,000 ppm : 平均検体摂取量は表 74 参照) 投与による 4 週間亜急性毒性試験が実施された。

表 74 代謝物 E の 4 週間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	500 ppm	5,000 ppm	15,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.80	38.2	385	1,090
	雌	4.44	44.0	387	1,060

各投与群で認められた毒性所見は表 75 に示されている。

本試験において、50 ppm 投与群の雄で甲状腺絶対及び比重量増加が、500 ppm 投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 50 ppm 未満 (3.80 mg/kg 体重/日未満)、雌で 50 ppm (4.44 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 75 代謝物 E の 4 週間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
15,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ MCH 減少</li> <li>・ 脳下垂体、腎、胸腺、精巣上体絶対及び比重量減少</li> <li>・ 小葉中心性又はび慢性肝細胞肥大<sup>§</sup></li> <li>・ 副腎髓外造血<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 血中カリウム増加</li> <li>・ 副腎、卵巣及び子宮絶対及び比重量減少</li> <li>・ 小葉中心性又はび慢性肝細胞肥大<sup>§</sup></li> <li>・ 副腎髓外造血<sup>§</sup></li> <li>・ 副腎束状帯空胞化<sup>§</sup></li> </ul>
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ Ht 低下</li> <li>・ TG 増加</li> <li>・ 前立腺絶対及び比重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・ MCH 減少</li> <li>・ Ure 増加</li> <li>・ TG 増加</li> <li>・ 脳下垂体絶対及び比重量減少</li> </ul>
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Hb 減少</li> <li>・ Chol 増加</li> <li>・ Cre 増加</li> <li>・ TP 増加</li> <li>・ 血中無機リン減少</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 副腎束状帯空胞化<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PT 短縮</li> <li>・ Chol 増加</li> <li>・ TP 増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> </ul>
50 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 甲状腺絶対及び比重量増加</li> </ul>	毒性所見なし

<sup>§</sup> : 統計学的検定は行われていないが投与の影響と判断した。

### (9) 代謝/分解物 F の 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた代謝/分解物 F の混餌 (F : 0、0.5、3、10 及び 30 ppm : 平均検体摂取量は表 76 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試



験が実施された。

表 76 代謝/分解物 F の 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		0.5 ppm	3 ppm	10 ppm	30 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.029	0.177	0.594	1.77
	雌	0.035	0.210	0.709	2.10

各投与群で認められた毒性所見は表 77 に示されている。

30 ppm 投与群の雄で T<sub>3</sub> 及び T<sub>4</sub> の低下が認められたが、いずれも毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、10 ppm 投与群の雌雄で接触興奮性の亢進が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3 ppm（雄：0.177 mg/kg 体重/日、雌：0.210 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

表 77 代謝/分解物 F の 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
30 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡（1 例）</li> <li>・攻撃性亢進<sup>§</sup></li> <li>・取扱時屈曲位亢進<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡（3 例）</li> <li>・自発運動亢進<sup>§</sup></li> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・Bil、Chol、TG 減少</li> </ul>
10 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・接触興奮性亢進<sup>§</sup></li> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・接触興奮性亢進<sup>§</sup></li> </ul>
3 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup>：統計学的検定は行われていないが、投与の影響と判断した。

#### （10）代謝/分解物 F の 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

OF1 マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた代謝/分解物 F の混餌（F：0、0.5、2.0 及び 10.0 ppm：平均検体摂取量は表 78 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 78 代謝/分解物 F の 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		0.5 ppm	2.0 ppm	10.0 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.08	0.32	1.74
	雌	0.11	0.43	2.15

各投与群で認められた毒性所見は表 79 に示されている。

本試験において、10.0 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等、雌で ALP 増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2.0 ppm（雄：0.32 mg/kg 体重/日、雌：0.43 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

表 79 代謝/分解物 F の 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10.0 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡（9 例）</li> <li>・切迫と殺（1 例）</li> <li>・胸腺小型化<sup>§+</sup></li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大<sup>§+</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡（1 例）</li> <li>・ALP 増加</li> </ul>
2.0 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的検定は行われていないが投与の影響と判断した。

+：途中死亡例での所見

### （1 1）代謝/分解物 F の 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いた代謝/分解物 F の混餌（F：0、3.5、9.5 及び 35 ppm：平均検体摂取量は表 80 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 80 代謝/分解物 F の 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		3.5 ppm	9.5 ppm	35 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.10	0.27	0.95
	雌	0.10	0.29	1.05

各投与群で認められた毒性所見は表 81 に示されている。

本試験において、35 ppm 投与群の雌で流涎の増加、振戦等が認められた。雄ではいずれの投与群においても毒性所見は認められなかったことから無毒性量は雄で本試験の最高用量である 35 ppm (0.95 mg/kg 体重/日)、雌で 9.5 ppm (0.29 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 2）

表 81 代謝/分解物 F の 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
35 ppm	35 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・流涎増加、興奮性及び振戦</li> <li>・死亡 1 例（28 日）：流涎増加、疲弊及び振戦等</li> </ul>
9.5 ppm 以下		毒性所見なし

### （1 2）代謝物 G の 4 週間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた代謝物 G の混餌（G：0、50、500、5,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 82 参照）投与による 4 週間亜急性毒性試験が実施された。

表 82 代謝物 G の 4 週間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	500 ppm	5,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.5	45.7	459	916
	雌	4.7	50.4	487	950

各投与群で認められた毒性所見は表 83 に示されている。

5,000 ppm 以上投与群の雌で T<sub>4</sub> の有意な低下が認められた。また、10,000 ppm 投与群の雄で T<sub>4</sub> 低下と TSH 増加が認められたがいずれも有意差は認められず、これらの所見については毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雌雄で ALP 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm (雄：45.7 mg/kg 体重/日、雌：50.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 83 代謝物 G の 4 週間亜急性毒性試験 (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"> <li>肝絶対及び比重量増加</li> <li>甲状腺ろ胞上皮肥大<sup>§</sup></li> <li>肝類洞リンパ球集簇<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chol 増加</li> <li>肝類洞リンパ球集簇<sup>§</sup></li> <li>肝細胞微細空胞形成<sup>§</sup></li> </ul>
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>PT 延長</li> <li>ALP 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ALP 増加</li> <li>TG 増加</li> </ul>
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup>：統計学的検定は行われていないが、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) ①

ビーグル犬 (一群雌雄各 6 匹) を用いた強制経口 (原体：0、0.2、2.0 及び 5.0 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 84 に示されている。

死亡例はなかった。

本試験において、2.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で四肢の伸展強直等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.2 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

表 84 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
5.0 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>切迫と殺 (2 例)</li> <li>知覚過敏<sup>§</sup></li> <li>顔面筋攣縮<sup>§</sup></li> <li>後肢後方伸展/開脚<sup>§</sup></li> <li>円背位<sup>§</sup></li> <li>足すべり検査反応低下<sup>§</sup></li> <li>視覚障害<sup>§+</sup></li> <li>WBC、Neu、Lym 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>興奮<sup>§</sup></li> <li>後肢後方伸展/開脚<sup>§</sup></li> <li>円背位<sup>§</sup></li> <li>催吐反射過剰<sup>§</sup></li> <li>足すべり検査反応低下<sup>§</sup></li> <li>跳び上がり反射過剰<sup>§</sup></li> </ul>
2.0 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>切迫と殺 (1 例)</li> <li>痙攣、四肢の伸展強直、過敏性行動、異常歩行、異常姿勢、筋の攣縮及び振戦<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>四肢の伸展強直、異常歩行、異常姿勢、筋の攣縮及び振戦<sup>§</sup></li> <li>緊張、過敏<sup>§</sup></li> <li>Ht、Hb、RBC 増加</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重減少<sup>§+</sup></li> <li>・緊張、過敏<sup>§</sup></li> <li>・後肢硬直性歩行<sup>§</sup></li> <li>・食欲不振<sup>§+</sup></li> </ul>	
0.2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup>：統計学的検定が行われていないが、投与の影響と判断した。

<sup>+</sup>：切迫と殺例での所見

## (2) 1年間慢性毒性試験（イヌ）②

ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0、0.075、0.3、1.0 及び 3.0/2.0 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。最高用量は切迫と殺例があったため、投与 33 日以降投与量を 2.0 mg/kg 体重/日に減らして実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 85 に示されている。

本試験において、1.0 mg/kg 体重/日投与群の雌及び 3.0/2.0 mg/kg 体重/日投与群の雄で痙攣等が認められたので、無毒性量は雄で 1.0 mg/kg 体重/日、雌で 0.3 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

表 85 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
3.0/2.0 mg/kg 体重/日	・點頭、痙攣、四肢の伸展強直、筋攣縮、振戦	・切迫と殺（1 例） [振戦、活動低下、痙攣、虚脱、削瘦、緩徐呼吸、瞳孔収縮、踏み直り反射欠如、威嚇行動低下、驚愕反射、異常歩行]
1.0 mg/kg 体重/日以上	1.0 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・點頭、痙攣、四肢の伸展強直、筋攣縮、振戦
0.3 mg/kg 体重/日以下		毒性所見なし

[ ]：切迫と殺例に認められた所見

## (3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（発がん性群：一群雌雄各 50 匹、慢性毒性群：一群雌雄各 15 匹、回復群：一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、0.5、1.5、30 及び 300 ppm：平均検体摂取量は表 86 参照）投与による、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験<sup>8</sup>が実施された。回復群は投与中止後 13 週回復が観察された。

表 86 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		0.5 ppm	1.5 ppm	30 ppm	300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.019	0.059	1.27	12.7
	雌	0.025	0.078	1.61	16.8

<sup>8</sup> 発がん性試験は当初 2 年間の予定であったが、雄 89 週間、雌 91 週間に生存率が 25%になったため、試験が打ち切られた。

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 87 に、甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度は表 88 に示されている。

腫瘍性病変として、300 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌、雌では甲状腺ろ胞細胞腺腫の有意な増加が認められた。

0.5 ppm 以上投与群の雌雄で T<sub>4</sub> 低下が、30 ppm 以上投与群の雄及び 300 ppm 投与群の雌で TSH 増加がそれぞれ認められたが、いずれも毒性学的意義は低いと判断された。

本試験において、1.5 ppm 以上投与群の雌雄で Ht 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.5 ppm（雄：0.019 mg/kg 体重/日、雌：0.025 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

（甲状腺機能への影響に関する検討試験は [14. (1)～(4)] 参照。）（参照 2）

表 87 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見  
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・活動亢進、削瘦<sup>§</sup></li> <li>・摂餌量減少<sup>§</sup></li> <li>・食餌効率低下<sup>§</sup></li> <li>・MCV、MCH 低下</li> <li>・Chol、β-Glob 増加</li> <li>・副腎、肝及び脾絶対及び比重量増加</li> <li>・腎顆粒化</li> <li>・顔面皮膚汚染</li> <li>・非特異的皮膚汚染</li> <li>・大動脈鈣質沈着</li> <li>・上皮小体過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少<sup>§</sup></li> <li>・食餌効率低下<sup>§</sup></li> <li>・MCH 低下</li> <li>・PLT 増加</li> <li>・BUN、β-Glob 増加</li> <li>・Cre 増加</li> <li>・尿タンパク増加</li> <li>・尿 pH 低下</li> <li>・肝、甲状腺及び子宮絶対及び比重量増加</li> </ul>
30 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・興奮、発声<sup>§</sup></li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・Hb 減少</li> <li>・PLT 増加</li> <li>・TP、α<sub>2</sub>-Glob、血中カルシウム、血中無機リン増加</li> <li>・尿量、尿タンパク増加、尿比重低下</li> <li>・尿 pH 低下</li> <li>・腎及び甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・進行性腎症増加及び程度の悪化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・痙攣、流涎<sup>§</sup></li> <li>・持続性痙攣後の死亡<sup>§</sup></li> <li>・活動亢進<sup>§</sup></li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・Hb 減少、PT 短縮</li> <li>・Chol、TP、α<sub>2</sub>-Glob、血中カルシウム、血中無機リン増加</li> <li>・腎蒼白化</li> <li>・進行性腎症増加及び程度の悪化</li> <li>・甲状腺ろ胞細胞及び生育異常</li> </ul>
1.5 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・痙攣<sup>§</sup></li> <li>・持続性痙攣後の死亡<sup>§</sup></li> <li>・RBC、Ht 減少</li> <li>・γ-Glob 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・興奮、発声</li> <li>・Ht 減少</li> <li>・MCV 低下</li> <li>・α<sub>1</sub>-Glob 増加</li> <li>・A/G 比低下</li> </ul>
0.5 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup>：統計学的検定が行われていないが投与の影響と判断した。

表 88 甲状腺ろ胞細胞腫瘍の発生頻度

性別	雄					雌				
	0	0.5	1.5	30	300	0	0.5	1.5	30	300
投与量(ppm)	0	0.5	1.5	30	300	0	0.5	1.5	30	300
検査動物数	49	48	50	50	50	50	50	50	50	50
ろ胞細胞腺腫 (良性)	0	1	5*	3	12***	0	0	0	0	8**
ろ胞細胞癌 (悪性)	0	0	0	0	5*	0	1	0	1	2
ろ胞細胞腫瘍総数	0	1	5*	3	17***	0	1	0	1	10***

統計学的方法：Fisher の直接確率検定 \*：p<0.05、\*\*：p<0.01、\*\*\*：p<0.001

#### (4) 78 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)

ICR マウス (発がん性群：一群雌雄各 52 匹、慢性毒性群：一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体：0、0.1、0.5、10、30 ppm<sup>9</sup>；平均検体摂取量は表 89 参照) 投与による、78 週間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 89 78 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		0.1 ppm	0.5 ppm	10 ppm	30 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.011	0.055	1.18	3.43
	雌	0.012	0.063	1.23	3.62

各投与群で認められた毒性所見は表 90 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、10 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.5 ppm (雄：0.055 mg/kg 体重/日、雌：0.063 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 2)

表 90 78 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量減少<sup>§</sup></li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝細胞過形成</li> <li>・ 肝慢性変性変化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝細葉周囲性微小空胞</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> </ul>
10 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 肝細葉周囲性微小空胞</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制及び摂餌量減少<sup>§</sup></li> </ul>
0.5 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup>：統計学的な有意差はないが投与の影響と考えられた。

<sup>9</sup> 試験開始時は、最高用量として 60 ppm 投与群が設けられたが、投与開始後 9 週間に雄 14 匹と雌 7 匹が死亡した。死亡動物については、雄 1 匹が瘰癧を発現した以外は特異的な所見はなく死因は特定できなかったが、検体に起因する死亡と判断され、この群の全生存動物は投与 10 週にと殺され、試験が中止された。

### (5) 代謝/分解物 F の 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (発がん性群：一群雌雄各 60 匹、慢性毒性群：一群雌雄各 10 匹) を用いた代謝/分解物 F の混餌 (F : 0、0.5、2 及び 10/6 ppm : 平均検体摂取量は表 91 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。10 ppm 投与群の雌は、試験開始 26 週間の死亡率が雄より高かったため、投与 27 週以降投与量が 6 ppm に減らされた。

表 91 代謝/分解物 F の 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		0.5 ppm	2 ppm	10/6 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.025	0.098	0.497
	雌	0.032	0.127	0.546

各投与群で認められた毒性所見は、表 92 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、2 ppm 投与群の雄で攻撃性、接触興奮性亢進、雌で痙攣が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.5 ppm (雄 : 0.025 mg/kg 体重/日、雌 : 0.032 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 2)

表 92 代謝/分解物 F の 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
10/6 ppm		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Bil、TG 減少</li> <li>・ Glu 増加 (26 週)</li> <li>・ 血中無機リン増加</li> <li>・ 攻撃性、接触興奮性亢進<sup>§</sup></li> </ul>
2 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 攻撃性、接触興奮性亢進<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 痙攣</li> </ul>
0.5 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup> : 統計学的な有意差はないが投与の影響と考えられた。

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、3、30 及び 300 ppm : 平均検体摂取量は表 93 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 93 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		3 ppm	30 ppm	300 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.25	2.54	24.7
		雌	0.28	2.77	27.5
	F <sub>1</sub> 世代	雄	0.24	2.54	27.3
		雌	0.26	2.71	29.3

各投与群で認められた毒性所見は表 94 に示されている。

本試験において、30 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等、300 ppm 投与群の児動物で低体重等が認められたので、無毒性量は親動物で雌雄とも 3 ppm (P 雄：0.25 mg/kg 体重/日、P 雌：0.28 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：0.24 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：0.26 mg/kg 体重/日)、児動物で 30 ppm (P 雄：2.54 mg/kg 体重/日、P 雌：2.77 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：2.54 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：2.71 mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、300 ppm 投与群で着床後生存率低下等が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 30 ppm (P 雄：2.54 mg/kg 体重/日、P 雌：2.77 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：2.54 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：2.71 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 94 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 <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡 (2 例)</li> <li>・摂餌量低下</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡 (5 例)</li> <li>・痙攣<sup>§</sup></li> <li>・摂餌量低下</li> <li>・甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・卵巢絶対及び比重量減少</li> <li>・小葉中心性肝細胞脂肪性空胞化</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮過形成</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・脳下垂体絶対重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡 (2 例)</li> <li>・痙攣<sup>§</sup></li> <li>・小葉中心性肝細胞脂肪性空胞化</li> <li>・着床後生存率低下</li> <li>・卵巢絶対重量減少</li> </ul>
	30 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・甲状腺絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝及び甲状腺絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脳下垂体絶対及び比重量減少</li> <li>・肝及び甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮過形成</li> </ul>
	3 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・痙攣<sup>§</sup></li> <li>・低体重</li> <li>・産児数減少</li> <li>・出生時生存数減少</li> <li>・出生後生存率低下</li> <li>・切歯萌出遅延</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・痙攣<sup>§</sup></li> <li>・低体重</li> <li>・出生時生存数減少</li> <li>・出生後生存率低下</li> </ul>	



30 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし
--------------	--------	--------

§：有意差の有無は不明だが、投与の影響と判断した。

## (2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、1、4 及び 20 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 溶液）投与して、発生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 95 に示されている。

本試験において、4 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制が認められ、胎児では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、母動物で 1 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量である 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2）

表 95 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
20 mg/kg 体重/日	・ 摂餌量減少 ・ 飲水量増加	20 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
4 mg/kg 体重/日以上	・ 体重増加抑制	
1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

## (3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群 22 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、0.1、0.2、0.5 及び 1.0 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%Tween80 含有 0.5%MC 溶液）投与して、発生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 96 に示されている。

本試験において、0.2 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制が認められ、胎児では検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は親動物で 0.1 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量である 1.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2）

表 96 発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1.0 mg/kg 体重/日		1.0 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
0.5 mg/kg 体重/日以上	・ 摂餌量低下	
0.2 mg/kg 体重/日以上	・ 体重増加抑制	
0.1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

## (4) 発達神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群 30 匹）の妊娠 6 日～哺育 10 日（51 日間）の母動物に、混餌（原体：0、0.5、10 及び 200 ppm：平均検体摂取量は表 97 参照）投与して、

発達神経毒性試験が実施された。

表 97 発達神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群	0.5 ppm	10 ppm	200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	0.05	0.91	15.2

各投与群で認められた毒性所見は表 98 に示されている。

本試験において、200 ppm 投与群の母動物で体重増加抑制等が、10 ppm 以上投与群の児動物で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物で 10 ppm (0.91 mg/kg 体重/日)、児動物で 0.5 ppm (0.05 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

200 ppm 投与群の児動物で、生育初期の検査において遊泳発達遅延（生後 6～12 日）及び聴覚驚愕反応低下（生後 22 日）が認められたが、神経病理組織学的検査では異常が認められなかった。（参照 2）

表 98 発達神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	児動物
200 ppm	・ 体重増加抑制及び摂餌量低下	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 4 日生存率低下</li> <li>・ 耳介展開遅延</li> <li>・ 切歯萌出遅延</li> <li>・ 膺開口遅延</li> <li>・ 聴覚驚愕反応低下</li> <li>・ 遊泳発達遅延</li> </ul>
10 ppm 以上	10 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 低体重</li> <li>・ 包皮分離遅延</li> </ul>
0.5 ppm		毒性所見なし

#### （5）代謝/分解物 F の発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（F：0、0.2、1.0 及び 2.5 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

2.5 mg/kg 体重/日投与群で第 5 及び第 6 肋骨分節未骨化が見られる胎児数が有意に増加した（44.1%）が、背景データ（平均値 42.1%、範囲 26.0～62.2%）の範囲内であり、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、母動物においては、1.0 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制、2.5 mg/kg 体重/日投与群で痂皮形成を伴う脱毛及び摂餌量減少が見られ、胎児においては、2.5 mg/kg 体重/日投与群で体重減少が認められたので、無毒性量は母動物で 0.2 mg/kg 体重/日、胎児で 1.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2）

### 1 3. 遺伝毒性試験

フィプロニル原体の細菌を用いた DNA 修復試験、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来 (V79) 細胞株を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来 (CHL) 細胞株及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験並びにマウスの骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。

結果は表 99 に示されている。チャイニーズハムスターCHL 細胞株を用いた染色体異常試験において、代謝活性系非存在下及び存在下で陽性であった。しかし、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験は陰性であり、さらに *in vivo* での小核試験が陰性であったことから、フィプロニルに生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2)

表 99 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	500~20,000 µg/ディスク	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	0.8~500 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	50~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺由来(V79)細胞株	0.8~500 µg/mL(+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来(CHL)細胞株	①15~60 µg/mL (+S9) ②7.5~60 µg/mL (-S9)	陽性
	染色体異常試験	培養ヒト末梢リンパ球	75~300 µg/mL(+/-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	単回経口投与 1、5、25 mg/kg	陰性
	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	単回経口投与 12.5、25、50 mg/kg	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝/分解物 B、C 及び E (動物、植物及び土壌由来)、F (植物及び土壌由来)、G (植物由来) 並びに H (動物由来) について、細菌を用いた復帰突然変異試験 (代謝/分解物 B、C、E、F、G 及び H)、チャイニーズハムスター卵巣由来 (CHO) 細胞株を用いた遺伝子突然変異試験 (代謝/分解物 F)、ヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験 (代謝/分解物 B、C、E、F 及び G) 及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験 (代謝/分解物 E 及び F) が実施された。

結果は表 100 に示されている。代謝物 E の培養ヒト末梢リンパ球を用いた染色体異常試験において、代謝活性系存在下の細胞毒性のある濃度で陽性が認められた。しかし、*in vivo*での小核試験が陰性であったことから、代謝物 E に生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。代謝/分解物 F について、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターCHO 細胞株を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験において陰性の試験結果が得られていることから、代謝/分解物 F に遺伝毒性はないものと考えられた。他の代謝物については、試験結果は全て陰性であった。(参照 2)

表 100 遺伝毒性試験概要 (代謝/分解物)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果		
B	<i>in vitro</i>	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100、 TA102 <sup>b</sup> 、TA1535、 TA1537、TA1538 <sup>a</sup> 株)	0.32~200 µg/7° レット (-S9) 0.8~500 µg/7° レット (+S9)	陰性		
C <sup>c</sup>			①1.6~1,000 µg/7° レット (+/-S9) ②10~250 µg/7° レット (+/-S9)	陰性		
E			50~1,000 µg/7° レット (-S9) 50~2,500 µg/7° レット (+S9)	陰性		
F			10~250 µg/7° レット (+/-S9)	陰性		
G			250~5,000 µg/7° レット (+/-S9)	陰性		
H			250~5,000 µg/7° レット (-S9) 100~5,000 µg/7° レット (+S9)	陰性		
F			遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来(CHO-K1-BH <sub>4</sub> )細胞株	5~125 µg/mL(-S9) 15~625 µg/mL(+S9)	陰性
B			染色体異常試験	培養ヒト末梢リンパ球	75~300 µg/mL(+/-S9)	陰性
C					25~100 µg/mL(+/-S9)	陰性
E					31.25~400 µg/mL (-S9) 156~800 µg/mL (+S9)	陽性
F	5~30 µg/mL(-S9) 5~60 µg/mL(+S9)	陰性				
G	625~5,000 µg/mL(-S9) 1,250~5,000 µg/mL(+S9)	陰性				
E	<i>in vivo</i>	小核試験	SD ラット (骨髄細胞) (一群雄 7 匹)	単回経口投与 500、1,000、2,000 mg/kg (24 時間後採取、2,000 mg/kg は 48 時間後も採取)	陰性	
F			ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 10 匹)	単回経口投与 2、4、8、16 mg/kg (24、48、72 時間後採取)	陰性	

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

a : TA1538 株は代謝物 C、E、F 及び G で実施

b : TA102 株は代謝物 H で実施

c : 純度不明

## 14. その他の試験

### (1) 甲状腺ホルモンの血中クリアランスへの影響

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験（[11. (3)]）において、本剤の投与により甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌の増加が認められたことから、本剤の甲状腺機能への間接的な作用を把握するため、SDラット（一群雄6匹）に、フィプロニル10 mg/kg体重を1日又は14日間強制経口投与して、<sup>125</sup>I-チロキシンを用いてフェノバルビタールの効果と比較し、T<sub>4</sub>の血中クリアランスに及ぼす影響が検討された。

各投与群におけるT<sub>4</sub>の血中動態パラメータは表101に示されている。

本剤は全血中のT<sub>4</sub>の消失を促進するとともに組織分布容量を増加させる作用があり、作用の発現はフェノバルビタールより遅かったが、効果はフェノバルビタール以上であった。（参照2）

表101 T<sub>4</sub>の血中動態パラメータ

投与内容	溶媒対照		フィプロニル (10 mg/kg 体重)		フェノバルビタール (80 mg/kg 体重)	
	1日	14日	1日	14日	1日	14日
T <sub>1/2</sub> (hr)	17.2 ±2.5	22.5 ±2.4	15.6± 3.0	11.8± 1.5**↓	14.1± 0.5**↓	15.5± 2.6**↓
クリアランス (mL/分)	0.0548 ±0.0052	0.0568 ±0.0050	0.0606 ±0.0073	0.148± 0.0174**↑	0.072± 0.0053**↑	0.105± 0.0168**↑
分布容量(mL)	80.5 ±6.55	110 ±2.41	80.4± 4.10	150± 14.4**↑	87.8± 5.91*	138± 12.8**↑

\* : p<0.05 で対照群より有意に高い、\*\*↓ : p<0.01 で対照群より有意に低い、  
\*\*↑ : p<0.01 で対照群より有意に高い（統計学的方法：Student t検定）

### (2) 甲状腺ホルモンの胆汁排泄への影響

本剤の単回又は反復投与がT<sub>4</sub>の胆汁排泄に及ぼす影響を把握するため、SDラット（一群雄3匹）にフィプロニル1又は10 mg/kg体重を1日又は14日間投与した後、<sup>125</sup>I-T<sub>4</sub>を投与し、胆汁、血液及び肝臓を採取し、フェノバルビタールの効果と比較して、胆汁及び肝臓への影響が検討された。

ラットに14日間投与することにより、用量依存的にT<sub>4</sub>の胆汁中排泄クリアランスが促進され、胆汁中のT<sub>4</sub>抱合体量が増加した。T<sub>4</sub>胆汁中排泄クリアランスの増加で、血中T<sub>4</sub>濃度が低下することにより、下垂体が刺激され、TSH分泌量が増加し、TSHによる甲状腺ろ胞細胞の刺激により、T<sub>4</sub>産生量増加、ろ胞細胞の肥大及び過形成等が発現すると考えられた。また、胆汁中のT<sub>4</sub>抱合体の増加は、肝T<sub>4</sub>抱合酵素が誘導されたことによる変化と考えられた。この作用は、フェノバルビタールと同様であると考えられた。（参照2）

### (3) 甲状腺機能への直接的作用

本剤の甲状腺への直接的作用に及ぼす影響を把握するため、SD ラット（一群雄 27 匹）にフィプロニル 10 mg/kg 体重、PTU200 mg/kg 体重又は Noxyflex50 mg/kg 体重を 14 日間強制経口投与して、甲状腺からの遊離ヨウ素の放出作用を導く過塩素酸塩を投与する過塩素酸負荷試験を行い、甲状腺でのヨウ素有機化阻害作用への影響が検討された。

Noxyflex 投与群においては、甲状腺へのヨウ素の取込みが増加し、甲状腺ろ胞の刺激が見られたが、過塩素酸負荷試験で甲状腺からヨウ素の放出が見られず、この用量では阻害作用が発現しなかった。PTU 投与群においては、ヨウ素の取込みが減少し、過塩素酸負荷試験で甲状腺から血中への顕著なヨウ素放出が生じた。

フィプロニル投与群は、甲状腺へのヨウ素摂取の増加、甲状腺重量の増加がみられ、連続投与により甲状腺機能が亢進していることが示されたが、過塩素酸負荷試験においては、甲状腺から血中へのヨウ素放出の増加は認められなかった。したがって、フィプロニルは甲状腺へのヨウ素取り込み及びヨウ素有機化反応を阻害しないことが示唆された。（参照 2）

### (4) 4 週間連続投与による甲状腺ホルモン濃度への影響

本剤をラットに 4 週間投与したときの  $T_3$ 、 $T_4$  及び TSH への影響を検討するため、SD ラット（一群雌雄各 10 匹）にフィプロニルを混餌（原体：0、0.1、1.0、5.0 及び 30 ppm：平均検体摂取量は表 102 参照）投与し、 $T_3$ 、 $T_4$  及び TSH 量が測定された。

表 102 4 週間連投時の平均検体摂取量

投与群		0.1 ppm	1.0 ppm	5.0 ppm	30 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.01	0.10	0.49	2.85
	雌	0.01	0.10	0.48	2.86

各投与群で認められた毒性所見は表 103 に、 $T_3$ 、 $T_4$  及び TSH 量の推移は表 104 に示されている。

本剤の投与により、血中からの  $T_4$  クリアランスが促進され、フィードバック機構により TSH 分泌が増加して、甲状腺ろ胞細胞を刺激するものと考えられた。（参照 2）

表 103 4 週間連投時に認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30 ppm	・小葉中心性肝細胞肥大	・肝絶対重量増加 ・甲状腺ろ胞上皮高さ増加
5.0 ppm 以上	・甲状腺ろ胞上皮高さ増加	・肝門脈周囲脂肪沈着
1.0 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

甲状腺ホルモン量の変化については、表 104 に示す。

表 104 T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 及び TSH 量の推移

投与濃度 (ppm)		T <sub>4</sub> (µg/dL)			T <sub>3</sub> (ng/dL)			TSH(ng/mL)		
		投与前	7 日目	28 日 目	投与前	7 日目	28 日 目	投与前	7 日目	28 日 目
0	雄	5.48	5.80	4.99	89.2	76.6	46.7	1.53	2.22	2.89
	雌	4.65	4.08	3.72	96.3	76.3	76.5	1.16	0.83	0.93
0.1	雄	6.02	5.62	4.91	87.6	70.8	43.8	1.17	2.51	3.13
	雌	4.97	4.44	4.00	91.0	79.5	82.7	0.7	0.98	0.79
1.0	雄	5.63	5.62	4.61	88.6	66.1	43.2	2.31	2.87	3.54
	雌	4.99	4.27	3.88	89.6	82.3	86.3	0.94	0.77	0.67
5.0	雄	5.56	5.14↓	4.63	81.6	65.5↓	47.9	1.85	3.05	4.84
	雌	5.10	4.28	3.69	91.3	79.5	86.0	0.68	1.02	1.00
30	雄	5.77	4.41↓	3.54↓	87.1	65.3↓	51.1	1.24	3.34↑	6.27↑
	雌	4.84	3.32↓	3.69	82.8	66.7	91.3↑	1.05	1.13	1.72↑

統計学的方法：William's Test により、投与前値を共分散分析の共変量として解析した。

↓↑: P<0.05 ↓↓↑: P<0.01

### (5) 神経化学的影響

フィプロニルが、ラット脳内のセロトニン及びその代謝物である 5-hydroxy-3-indole 酢酸の濃度に及ぼす影響が検討された。

5 又は 10 mg/kg 体重/日のフィプロニルを 6 日間投与することにより、視床下部、海馬及び線条体におけるセロトニン及び代謝物の濃度は、対照群に比して 26~45%低下した。(参照 7)

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬及び動物用医薬品「フィプロニル」の食品健康影響評価を実施した。

<sup>14</sup>C で標識したフィプロニルのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたフィプロニルの体内吸収率は投与後 72 時間で 56～89%と算出された。フィプロニルは高い体内残留性を示し、特に組織中放射能濃度は脂肪で非常に高く、次いで副腎、肝臓及び甲状腺で比較的高かった。排泄は遅く、投与後 72 時間で糞中への直接排泄が約 10～27%TAR、胆汁への排泄が約 7～25%TAR であり、尿中への排泄は 5%TAR 未満であった。主要排泄経路は胆汁排泄を含む糞中であった。フィプロニルは動物体内で速やかに酸化されて主に代謝物 B に変換され、尿中には代謝物 D 及び E のグルクロン酸抱合体、胆汁中には主に未変化のフィプロニルと代謝物 B、D 及び H の抱合体、糞中には未変化のフィプロニル、代謝物 B 及び少量の C が認められた。

<sup>14</sup>C で標識したフィプロニルの畜産動物（山羊及び鶏）を用いた動物体内運命試験の結果、10%TRR を超えて検出された代謝物は B、C 及び E であった。

<sup>14</sup>C で標識したフィプロニルを用いた植物体内運命試験の結果、各試料中の主要残留成分として未変化のフィプロニルが認められたほか、代謝/分解物 B、C、E、F、G、H 及び I が 10%TRR 以上検出された。

フィプロニル、代謝/分解物 B、C、E 及び F を分析対象化合物として作物残留試験が実施された。水稻におけるフィプロニル、B、C、E 及び F の最大残留値は、いずれも稲わらで認められ、それぞれ、0.04 (フィプロニル)、0.03 (代謝物 B)、0.19 (代謝物 C)、0.01 (代謝物 E) 及び 0.01 (代謝/分解物 F) mg/kg であった。また、可食部におけるフィプロニルの最大値ははくさい（茎葉）の 0.02 mg/kg であった。可食部における代謝物については、代謝物 B がはくさい（茎葉）において 0.001 mg/kg 検出されたが、代謝/分解物 C、E 及び F は定量限界未満であった。

フィプロニルを畜産動物（牛及び鶏）に経口投与した際の主要残留物は代謝物 B であり、脂肪に多く蓄積した。未変化のフィプロニル及び C はほとんど検出されなかった。フィプロニルを牛に噴霧後、経口投与した際の最高濃度の残留は脂肪中にみられた。

各種毒性試験結果から、フィプロニル投与による影響は、主に中枢神経系（痙攣）、肝臓（重量増加等）及び甲状腺（重量増加等：ラット）に認められた。催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における 300 ppm（雄：12.7 mg/kg 体重/日、雌：16.8 mg/kg 体重/日）投与群の雌雄において、甲状腺ろ胞細胞腫瘍発生の有意的な増加が認められた。この変化は、本剤が T<sub>4</sub> 胆汁中排泄クリアランスを促進し、血中 T<sub>4</sub> 濃度が低下し、下垂体の TSH 分泌が促進されて甲状腺ろ胞細胞を刺激するためと考えられた。したがって、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。



ラットを用いた繁殖試験において、着床後生存率低下等が認められた。

植物体内運命試験及び畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、10%TRR を超えて検出された代謝/分解物として B、C、E、F、G、H 及び I が認められた。代謝/分解物 F、G 及び I はラットにおいては検出されなかったが、代謝物 G 及び I の急性経口毒性はフィプロニルより弱いものであった。また、代謝物 G について実施された遺伝毒性試験において陰性の結果が得られている。代謝/分解物 F は作物残留試験において可食部では定量限界未満であったが、稲わらで 0.01 mg/kg の検出が認められた。代謝/分解物 F は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験においてフィプロニルとほぼ同程度の毒性の強さであると考えられた。発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

以上より、農産物中の暴露評価対象物質をフィプロニル（親化合物のみ）、畜産物中の暴露評価対象物質をフィプロニル（親化合物）及び代謝/分解物 F と設定した。

フィプロニルの各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 105 に、各代謝物の各試験における無毒性量等は表 106 に示されている。

食品安全委員会農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会は、各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である 0.019 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（種差：10、個体差：10）で除した 0.00019 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.00019 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)	0.019 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

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

表 105 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) <sup>1)</sup>					食品安全委員会 農薬専門調査会及び 動物用医薬品専門調 査会	参考資料 (農薬抄録)
			JMPR	米国	豪州	EU			
ラット	30 日間 亜急性 毒性 試験	0、25、50、100、 200、400 ppm 雄：0、3.4、6.9、 13、24、45 雌：0、3.5、6.7、 13、25、55	— 雌雄：甲状腺 ろ胞細胞過形 成	— 雌雄：甲状腺 ろ胞細胞過形 成	— 肝重量増加等	/	/	/	
	90 日間 亜急性 毒性 試験	0、1、5、30、 300 ppm 雄：0、0.07、 0.33、1.93、19.9 雌：0、0.07、 0.37、2.28、24.0	0.33 肝絶対及び比 重量増加等	0.33 血清タンパク の変化等	0.3 肝重量増加等	/	雄：1.93 雌：0.37 雌雄：肝絶対及び比 重量増加等	雄：0.33 雌：0.37 雌雄：TP 増加等	
	90 日間 亜急性 神経 毒性 試験	0、0.5、5.0、150 ppm 雄：0、0.0297、 0.301、8.89 雌：0、0.0354、 0.351、10.8	0.3 雌雄：体重減 少等	0.30 機能観察総合 検査所見	0.3 神経行動学的 異常	一般毒性：0.3 神経毒性：8.9 一般毒性：体 重増加抑制等	雄：0.301 雌：0.351 雌雄：体重増加抑制等	雄：0.3006 雌：0.3508 雌雄：摂餌量減少等	

2年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、0.5、1.5、30、300 ppm  雄：0、0.019、0.059、1.27、12.7 雌：0、0.025、0.078、1.61、16.8	0.019 雄：痙攣等 雌：興奮等  (雄で甲状腺ろ胞細胞癌、雌雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫増加)	0.059 臨床症状  (甲状腺に発がん性が認められる)	0.02 神経学的臨床症状  (発がん性は認められない)	0.019 痙攣等	雄：0.019 雌：0.025  雌雄：Ht 減少等  (雌雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫、雄で甲状腺ろ胞細胞癌増加)	雄：0.019 雌：0.025  雄：痙攣等 雌：興奮等  (雌雄で甲状腺ろ胞細胞腫瘍増加)
2世代繁殖試験	0、3、30、300 ppm	親動物：0.25 繁殖能：2.5  親動物：甲状腺ろ胞上皮細胞過形成 児動物：痙攣等 繁殖能：交尾率低下等	親動物及び胎児：0.25 繁殖能：2.5 児動物：26  雌雄：甲状腺重量増加等 繁殖能：臨床症状、胎児数減少 児動物：毒性所見なし	親動物：0.25 児動物：2.5 繁殖能：2.5  親動物：甲状腺重量増加等 児動物：神経学的臨床症状等 繁殖能：胎児数減少等	母動物：0.25 児動物及び繁殖能：2.5  母動物：肝病変 児動物及び繁殖能：痙攣等	親動物 P：雄 0.25、雌 0.28 F <sub>1</sub> ：雄 0.24、雌：0.26 児動物 P 雄：2.54、P 雌：2.77、F <sub>1</sub> 雄：2.54、F <sub>1</sub> 雌：2.71 繁殖能 P 雄：2.54、P 雌：2.77、F <sub>1</sub> 雄：2.54、F <sub>1</sub> 雌：2.71  親動物：体重増加抑制、摂餌量減少等 児動物：体重増加抑制 繁殖能：着床後生存率	親動物 P：雄 0.25、雌 0.28 F <sub>1</sub> ：雄 0.24、雌：0.26 児動物 F <sub>1</sub> ：雄 2.54、雌 2.71 F <sub>2</sub> ：雄 2.54、雌 2.71 繁殖能 P 雄：2.54、P 雌：2.77、F <sub>1</sub> 雄：2.54、F <sub>1</sub> 雌：2.71  親動物：肝重量増加等 児動物：腹あたり出生児数低下 繁殖能：交尾率低下等

		P 雄 : 0、0.25、2.54、24.7 P 雌 : 0、0.28、2.77、27.5 F <sub>1</sub> 雄 : 0、0.24、2.54、27.3 F <sub>1</sub> 雌 : 0、0.26、2.71、29.3					低下等	
発達神経毒性試験	0、0.5、10、200 ppm  0、0.05、0.91、15.2	母動物、発達神経毒性：0.9 発生毒性：0.05  母動物：体重減少等 児動物：低体重等 発達神経毒性：遊泳発達遅延等	母動物：0.9 発生毒性：0.05 神経毒性：0.9  母動物：体重減少等 発生毒性：児動物低体重等 神経毒性：聴覚驚愕反応減少等	母動物：0.9 児動物：0.05  母動物：体重減少等 児動物：哺乳児動物体重減少等	母動物及び発達神経毒性：0.91 全身一般毒性：0.05  母動物：体重減少等 児動物：神経行動学的所見等 一般毒性：哺乳児動物の体重減少	母動物：0.91 児動物：0.05  母動物：体重増加抑制等 児動物：低体重等  (神経病理組織学的検査では異常が認められない)	一般毒性：0.05  体重の抑制等  (発達神経毒性は認められない)	
発生毒性試験	0、1、4、20	母動物：4 胎児：20  母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：4.0 胎児：20  母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし	母動物：4 胎児：20  母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：4 胎児：20  (催奇形性は認められない)	母動物：1 胎児：20  母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：1 胎児：20  母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	

マウス	42日間亜急性毒性試験	0、15、40、300 ppm 雄：0、2.4、6.5、20、37 雌：0、2.9、8.2、22、43			— 肝重量増加			
	90日間亜急性毒性試験	0、1、3、10、25 ppm 雄：0、0.13、0.38、1.3、3.2 雌：0、0.17、0.57、1.7、4.5	— 雄：小葉辺縁性肝細胞空胞化	1.3 体重増加亢進				
	78週間慢性毒性/発がん性併合試験	0、0.1、0.5、10、30 ppm 雄：0、0.011、0.055、1.18、3.43 雌：0、0.012、0.063、1.23、3.62	0.055 雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)	0.055 体重増加抑制等 (発がん性は認められない)	0.05 肝重量増加等 (最高用量まで発がん性は認められない)	0.05 体重増加抑制等	雄：0.055 雌：0.063 雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)	雄：0.055 雌：0.063 雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、0.1、0.2、0.5、1.0	母動物：— 胎児：1 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：— 胎児：1.0 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし	母動物：0.2 児動物：1 母動物：体重増加抑制等 児動物：毒性所見なし	母動物：0.2 発生毒性：1.0 (催奇形性は認められない)	母動物：0.1 胎児：1.0 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：0.1 胎児：1.0 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)

イ ヌ	4週間亜急性毒性試験	0、1、10、20			1 神経学的症状			
	90日間亜急性毒性試験	0、0.5、2.0、10.0	0.5 雌：体重増加抑制等	雄：2.0 雌：0.5 雌雄：臨床症状等	0.5 食欲不振等		雄：2.0 雌：0.5 雌雄：体重増加抑制等	雄：2.0 雌：0.5 雌雄：食欲不振等
	1年間慢性毒性試験①	0、0.2、2.0、5.0	雌雄：0.2 雌雄：痙攣等	雌雄：0.2 雌雄：体重増加抑制等	0.2 神経学的臨床症状等		雌雄：0.2 雌雄：四肢の伸展強直等	雌雄：0.2 雌雄：各種筋肉の痙攣等
	1年間慢性毒性試験②	0、0.075、0.3、1.0、3.0/2.0（投与33日以降2.0）	0.3 雌：全身攣縮等	雄：1.0 雌：0.30 神経学的臨床症状等	0.3 神経学的臨床症状等		雄：1.0 雌：0.3 雌雄：痙攣等	0.3 筋痙攣等
ADI (RfD)			NOAEL : 0.019 SF : 100 ADI : 0.0002	NOAEL : 0.019 UF : 100 cRfD : 0.0002	NOEL : 0.02 SF : 100 ADI : 0.0002	NOAEL : 0.019 SF : 100 ADI : 0.0002	NOAEL : 0.019 SF : 100 ADI : 0.00019	NOAEL : 0.02 SF : 100 ADI : 0.0002
ADI 設定根拠資料			ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験

ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量 SF：安全係数 UF：不確実係数 NOAEL：無毒性量 NOEL：無影響量

1)：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

－：無毒性量は設定できなかった。

表 106 代謝/分解物の各試験における無毒性量等

代謝／分解物	動物種	試験	投与量	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>					
				JMPR	米国	豪州	EU	食品安全委員会 農薬専門調査会 及び動物用医薬品 専門調査会	参考資料 (農薬抄録)
C	ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、10、25、50、300 ppm 雄：0、0.69、1.77、3.54、 21.49 雌：0、0.81、2.15、4.14、 24.6	/	/	0.7 雄：甲状腺濾 胞細胞過形 成 雌：肝重量増 加	0.7 肝重量増加 等	雄：1.77 雌：4.14 雌雄：甲状腺絶 対及び比重量増 加等	雄：0.69 雌：0.81 雄：甲状腺ろ 胞上皮肥大 雌：肝比重量 増加
	イヌ	4週間 亜急性 毒性試験	0、1、5、15	/	/	5 雄：ALP 活 性亢進 雌：体重増加 抑制等	1 ALP 活性亢 進等	/	1 ALP 活性亢進 等
D	ラット	4週間亜 急性毒性 試験	0、50、200、1000	/	/	200 血液学的変 化	/	/	/
E	ラット	4週間 亜急性 毒性試験	0、50、500、5,000、15,000 ppm 雄：0、3.80、38.2、385、 1090 雌：0、4.44、44.0、387、 1060	/	/	— 雄：副腎重量 増加等	3.8	雄：— 雌：4.44 雄：甲状腺絶対 及び比重量増加 等 雌：肝絶対及び 比重量増加	雄：3.80 雌：4.44 雌雄：Hb 低下 等

F	ラット	14日間 亜急性毒性試験	0、0.3、1、3、10	0.3 雌：肝蒼白化	/	1 立毛等	/	/	/
		28日間 亜急性毒性試験	0、0.5、3、30、100 ppm 雄：0、0.04、0.23、2.20、3.74 雌：0、0.04、0.24、2.32、3.80	0.23 (3 ppm) 雌雄：立毛等	/	0.23 立毛等	0.2 体重減少等	/	/
		90日間 亜急性毒性試験	0、0.5、3、10、30 ppm 雄：0、0.029、0.177、0.594、1.772 雌：0、0.035、0.210、0.709、2.101	0.029 雄：攻撃性亢進	/	0.18 臨床症状及び体重減少	/	雄：0.177 雌：0.210 接触興奮性の亢進等	雄：0.177 雌：0.210 接触興奮性の亢進等
		2年間慢性毒性/発がん性試験	0、0.5、2、10/6 雄：0、0.025、0.098、0.497 雌：0、0.032、0.127、0.546	/	/	0.03 雌：死亡率上昇等  (発がん性は認められない)	0.03 雄：攻撃性亢進 雌：痙攣  (発がん性は認められない)	雄：0.025 雌：0.032 雄：攻撃性等 雌：痙攣等  (発がん性は認められない)	雄：0.025 雌：0.032 雄：攻撃性等 雌：痙攣等  (発がん性は認められない)
		発生毒性試験	0、0.2、1.0、2.5	/	/	母動物：1 胎児発生毒性：1  母動物：体重増加抑制等 胎児：化骨遅延  (催奇形性	母動物：0.2 発生毒性：1.0  母動物：体重増加抑制 児動物：体重減少  (催奇形性は認められない)	母動物：0.2 胎児：1.0  母動物：体重増加抑制 児動物：体重減少  (催奇形性は認められない)	母動物：0.2 胎児：1.0  母動物：脱毛の発生頻度増加等 児動物：体重減少  (催奇形性は



					は認められない)			認められない)
	発生毒性試験	0、0.5、1、2.5	母動物及び胎児：1  母動物：体重増加抑制 胎児：骨化不全発生率増加					
マウス	28日間亜急性毒性試験	0、0.5、3、30、60 ppm	0.49 (3 ppm)		0.5			
		雄：0、0.08、0.49、5.02、7.05 雌：0、0.10、0.61、5.65、12.1	雌雄：斃死等		惹起された臨床症状等			
	90日間亜急性毒性試験	0、0.5、2.0、10.0 ppm	0.08		0.08	0.3	雄：0.32 雌：0.43	雄：0.32 雌：0.43
		雄：0、0.08、0.32、1.74 雌：0、0.11、0.43、2.15	接触興奮性亢進		攻撃性等	死亡等	雄：小葉中心性肝細胞肥大 雌：ALP増加	雄：全例死亡/切迫と殺 雌：過度の飛び上がり等
イヌ	28日間亜急性毒性試験	0、27、80、270 ppm	—		—			
		雄：0、1、1.9、2.3 雌：0、1、1.7、2.3 (試験第1週)	雄：持続性痙攣		持続性痙攣			
	90日間亜急性毒性試験	0、3.5、9.5、35 ppm	0.29		0.27	0.3	雄：0.95 雌：0.29	雄：0.95 雌：0.29
		雄：0、0.10、0.27、0.95 雌：0、0.10、0.29、1.05	雌：流涎増加等		雌：臨床症状		雄：毒性所見な	雄：毒性所見

								し 雌：流涎増加等	なし 雌：過度の犬吠等
G	ラ ット	4週間 亜急性 毒性試験	0、50、500、5,000、10,000 ppm 雄：0、4.5、45.7、459、 916 雌：0、4.7、50.4、487、 950			45  肝重量増加 等	45.7	雄：45.7 雌：50.4  雌雄：ALP 増加 等	雄：45.7 雌：50.4  雌雄：ALP 活 性亢進等

1)：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

－：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	略称	化学名
B	M&B 46136 (fipronil-sulfone)	(±)-5-アミノ-1-(2,6-ジクロロ-α,α,α-トリフルオロ-p-トルイル)-4-トリフルオロメチルスルホニルピラゾール-3-カルボニトリル
C	M&B 45950 (fipronil-thioether)	(±)-5-アミノ-1-(2,6-ジクロロ-α,α,α-トリフルオロ-p-トルイル)-4-トリフルオロメチルスルフィドピラゾール-3-カルボニトリル
D	M&B 45897 (RPA097920)	(±)-5-アミノ-1-(2,6-ジクロロ-α,α,α-トリフルオロ-p-トルイル)-3-シアノピラゾール
E	RPA 200766	(±)-5-アミノ-1-(2,6-ジクロロ-α,α,α-トリフルオロ-p-トルイル)-4-トリフルオロメチルスルフィニルピラゾール-3-カルボキサミド
F	M&B 46513 (fipronil-desulfinyl)	(±)-5-アミノ-1-(2,6-ジクロロ-α,α,α-トリフルオロ-p-トルイル)-4-トリフルオロメチルピラゾール-3-カルボニトリル
G	RPA 104615	(±)-5-アミノ-1-(2,6-ジクロロ-α,α,α-トリフルオロ-p-トルイル)-3-シアノピラゾール-4-スルホン酸
H	RPA 200761	(±)-5-アミノ-1-(2,6-ジクロロ-α,α,α-トリフルオロ-p-トルイル)-4-トリフルオロメチルスルフィニルピラゾール-3-カルボン酸
I	RPA105320	(±)-5-アミノ-1-(2,6-ジクロロ-α,α,α-トリフルオロ-p-トルイル)-4-トリフルオロメチルスルホニルピラゾール-3-カルボキサミド
J	RPA105048	(±)-5-アミノ-1-(2,6-ジクロロ-α,α,α-トリフルオロ-p-トルイル)-4-トリフルオロメチルピラゾール-3-カルボキサミド
K	M&B46126	(±)-5-アミノ-1-(2,6-ジクロロ-α,α,α-トリフルオロ-p-トルイル)-4-トリフルオロメチルスルフィドピラゾール-3-カルボキサミド
L	M&B46400	5-アミノ-3-シアノ-1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)ピラゾール-4-カルボン酸
M	RPA106889	5-アミノ-3-シアノ-1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)ピラゾール-3,4-ジカルボン酸
N	RPA108058	5-アミノ-3-カルバモイル-1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-4-トリフルオロメチルピラゾール

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ALP	アルカリホスファターゼ
AUC	薬物濃度曲線下面積
Bil	ビリルビン
BUN	血液尿素窒素
Chol	コレステロール
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
EEG	脳電図
GABA	γ-アミノ酪酸
GC-MS	ガスクロマトグラフ質量分析
Glob	グロブリン
Glu	グルコース（血糖）
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
HPLC	高速液体クロマトグラフ
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積（PCV）]
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
Neu	好中球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
PTU	プロピルチオウラシル
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>3</sub>	トリヨードサイロニン
T <sub>4</sub>	サイロキシン
TAR	総投与（処理）放射能
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
Ure	尿素
WBC	白血球数

<別紙 3 : 作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai /ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析値 (mg/kg)									
					フィプロニル		代謝物 B		代謝物 C		代謝物 E		代謝/分解物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) H5年		0.5gG/箱	公的分析機関											
	1		1	132	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
	1		1	141	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
			社内分析機関											
	1		1	132	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
	1		1	141	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
水稲 (稲わら) H5年		0.5gG/箱	公的分析機関											
	1		1	132	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.09	0.07	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		1	141	0.04	0.03	0.03	0.03	0.19	0.16	0.01	0.01	0.01	0.01
			社内分析機関											
	1		1	132	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		1	141	0.02	0.02	0.01	0.01	0.05	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稲 (玄米) H6年		0.5gG/箱	社内分析機関											
	1		1	118	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
	1	1	140	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		
水稲 (稲わら) H6年		0.5gG/箱	社内分析機関											
	1		1	118	0.01	0.01	0.02	0.02	0.04	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	1	140	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai /ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析値 (mg/kg)									
					フィプロニル		代謝物 B		代謝物 C		代謝物 E		代謝/分解物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) H6年	1	0.5gG/箱	社内分析機関											
			1	130	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
水稲 (稲わら) H6年	1	0.5gG/箱	社内分析機関											
			1	130	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.05	0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
未成熟 とうもろこし (露地) (子実) H15年	1	88SC	公的分析機関				/							
			2	14	<0.005	<0.005								
			2	21	<0.005	<0.005								
			2	28	<0.005	<0.005								
			社内分析機関											
			2	14	<0.005	<0.005								
			2	21	<0.005	<0.005								
			2	28	<0.005	<0.005								
	1	110SC	公的分析機関											
			2	14	<0.005	<0.005								
			2	21	<0.005	<0.005								
			2	28	<0.005	<0.005								
			社内分析機関											
			2	14	<0.005	<0.005								
2	21	<0.005	<0.005											
2	28	<0.005	<0.005											

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai /ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析値 (mg/kg)											
					フィプロニル		代謝物 B		代謝物 C		代謝物 E		代謝/分解物 F			
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		
てんさい (露地) (根部) H16年	1	0.88 g <sup>SC</sup> / 冊 + 33 <sup>SC</sup>	公的分析機関				/									
			2*	28*	<0.002	<0.002										
	社内分析機関															
	1		2*	28*	<0.002	<0.002										
さとう きび (露地) (茎) H16年	1	450 <sup>G</sup>	公的分析機関					/								
			1	309	<0.002	<0.002										
	社内分析機関															
	1		1	309	<0.002	<0.002										
さとう きび (露地) (茎) H17年	1	450 <sup>G</sup>	公的分析機関				/									
			1	307	<0.002	<0.002										
	1		1	343	<0.002	<0.002										
	社内分析機関															
	1		1	307	<0.002	<0.002										
	1		1	343	<0.002	<0.002										
さとう きび (露地) (茎) H17年	1	300 <sup>G</sup>	公的分析機関				/									
			1	310	<0.002	<0.002										
	1		1	307	<0.002	<0.002										
	社内分析機関															
	1		1	310	<0.002	<0.002										
	1		1	307	0.002	0.002										

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai /ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析値 (mg/kg)									
					フィプロニル		代謝物 B		代謝物 C		代謝物 E		代謝/分解物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
さとう きび (露地) (茎) H19年		200 <sup>G</sup>	公的分析機関											
	1		1	313	<0.002	<0.002								
	1		1	181	<0.002	<0.002								
			社内分析機関											
	1		1	313	<0.002	<0.002								
	1		1	181	<0.002	<0.002								
はくさい (露地) (茎葉) H8年		0.02 g <sup>G</sup> / 株 + 10 <sup>G</sup>	公的分析機関											
	1		3	21	0.006	0.006								
			社内分析機関											
	1		3	21	0.017	0.016								
			公的分析機関											
	1		2	21	0.005	0.005								
	社内分析機関													
	1	44 <sup>SC</sup>	2	21	0.002	0.002								



作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai /ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析値 (mg/kg)									
					フィプロニル		代謝物 B		代謝物 C		代謝物 E		代謝/分解物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
はくさい (露地) (茎葉) H19年		0.25 g <sup>SC</sup> /セルトレイ + 75 <sup>SC</sup>	公的分析機関				/							
	1		3	21	0.02	0.02								
	1		3	28	<0.01	<0.01								
	1		3	21	<0.01	<0.01								
	1		3	28	<0.01	<0.01								
			社内分析機関											
	1		3	21	<0.01	<0.01								
	1		3	28	<0.01	<0.01								
はくさい (茎葉) H9年	1	0.02 g <sup>G</sup> /株 +50 <sup>SC</sup>	公的分析機関											
			3	21	0.006	0.006	0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		
		社内分析機関												
		3	21	0.017	0.016	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001			
	1	50 <sup>SC</sup>	公的分析機関											
			2	21	0.005	0.005	0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		
	社内分析機関													
	2	22	0.002	0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001				

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai /ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析値 (mg/kg)										
					フィプロニル		代謝物 B		代謝物 C		代謝物 E		代謝/分解物 F		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
キャベツ (露地) (結球) H17年		0.3 g <sup>G</sup> /トレイ + 66 g <sup>SC</sup>	公的分析機関												
	1		3	14	<0.01	<0.01									
	1		3	21	<0.01	<0.01									
	1		3	28	<0.01	<0.01									
			社内分析機関												
	1		3	14	<0.01	<0.01									
	1		3	21	<0.01	<0.01									
	1		3	28	<0.01	<0.01									
		0.3 g <sup>G</sup> /トレイ + 45~55 g <sup>SC</sup>	公的分析機関												
	1		3	14	<0.01	<0.01									
	1		3	21	<0.01	<0.01									
	1		3	28	<0.01	<0.01									
			社内分析機関												
	1		3	14	<0.01	<0.01									
1	3	21	<0.01	<0.01											
1	3	28	<0.01	<0.01											

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai /ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析値 (mg/kg)									
					フィプロニル		代謝物 B		代謝物 C		代謝物 E		代謝/分解物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
キャベツ (露地) (結球) H20年		0.3 g <sup>G</sup> /トレイ + 66 g <sup>SC</sup>	公的分析機関				/							
	1		3	14	<0.01	<0.01								
	1		3	21	<0.01	<0.01								
	1		3	28	<0.01	<0.01								
			社内分析機関											
	1		3	14	<0.01	<0.01								
	1		3	21	<0.01	<0.01								
	1		3	28	<0.01	<0.01								
キャベツ (露地) (結球) H9年		44 <sup>SC</sup>	公的分析機関								/			
	1		2	14	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001				
	1		2	21	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001				
	1		2	14	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001				
	1		2	21	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		
			社内分析機関								/			
	1		2	14	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001				
	1		2	21	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001				
	1		2	14	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001				
	1		2	21	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai /ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析値 (mg/kg)										
					フィプロニル		代謝物 B		代謝物 C		代謝物 E		代謝/分解物 F		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
キャベツ (露地) (結球) H17年		0.22 g <sup>SC</sup> / セルトレイ + 44~66 <sup>SC</sup>	公的分析機関												
	1		3	14	<0.01	<0.01									
	1		3	21	<0.01	<0.01									
	1		3	28	<0.01	<0.01									
			社内分析機関												
	1		3	14	<0.01	<0.01									
	1		3	21	<0.01	<0.01									
	1		3	28	<0.01	<0.01									
		0.22 g <sup>SC</sup> / セルトレイ +66 <sup>SC</sup>	公的分析機関												
	1		3	14	<0.01	<0.01									
	1		3	21	<0.01	<0.01									
	1		3	28	<0.01	<0.01									
			社内分析機関												
	1		3	14	<0.01	<0.01									
1	3	21	<0.01	<0.01											
1	3	28	<0.01	<0.01											

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai /ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析値 (mg/kg)									
					フィプロニル		代謝物 B		代謝物 C		代謝物 E		代謝/分解物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
チンゲン サイ (施設) (茎葉) H15年		44 <sup>SC</sup>	公的分析機関											
	1		2	28*	<0.01	<0.01								
			社内分析機関											
	1		2	28*	<0.01	<0.01								
		66 <sup>SC</sup>	公的分析機関											
	1		2	28*	<0.01	<0.01								
	社内分析機関													
1	2	28*	<0.01	<0.01										

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai /ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析値 (mg/kg)									
					フィプロニル		代謝物 B		代謝物 C		代謝物 E		代謝/分解物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
カリ フラワー (露地) (花蕾) H14年		44 <sup>SC</sup>	公的分析機関											
	1		2	14	<0.005	<0.005								
	1		2	21	<0.005	<0.005								
	1		2	28	<0.005	<0.005								
	1		2	14	<0.005	<0.005								
	1		2	21	<0.005	<0.005								
	1		2	28	<0.005	<0.005								
			社内分析機関											
	1		2	14	<0.005	<0.005								
	1		2	21	<0.005	<0.005								
	1		2	28	<0.005	<0.005								
	1		2	14	<0.005	<0.005								
	1		2	21	<0.005	<0.005								
1	2	28	<0.005	<0.005										
ブロッコ リー (露地) (花蕾) H18年		0.3 g <sup>G</sup> /トレイ +66 <sup>SC</sup>	公的分析機関											
	1		3	28*	<0.01	<0.01								
	1		3	28*	<0.01	<0.01								
			社内分析機関											
	1		3	28*	<0.01	<0.01								
1	3	28*	<0.01	<0.01										

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai /ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析値 (mg/kg)									
					フィプロニル		代謝物 B		代謝物 C		代謝物 E		代謝/分解物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ブロッコ リー (露地) (花蕾) H14年	1	49 <sup>SC</sup>	公的分析機関		2	28*	<0.005	<0.005						
			社内分析機関											
	1		公的分析機関		2	28*	<0.005	<0.005						
			社内分析機関											
ブロッコ リー (露地) (花蕾) H15年	1	44 <sup>SC</sup>	公的分析機関		2	28*	<0.01	<0.01						
			社内分析機関											
	1		公的分析機関		2	28*	<0.01	<0.01						
			社内分析機関											

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai /ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析値 (mg/kg)										
					フィプロニル		代謝物 B		代謝物 C		代謝物 E		代謝/分解物 F		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
なたね (露地) (種子) H16年		29SC	公的分析機関												
	1		1	14	<0.002	<0.002									
	1		1	21	<0.002	<0.002									
	1		1	28	<0.002	<0.002									
	1		1	14	<0.002	<0.002									
	1		1	21	<0.002	<0.002									
	1		1	18	<0.002	<0.002									
			社内分析機関												
	1		1	14	<0.002	<0.002									
	1		1	21	<0.002	<0.002									
	1		1	28	<0.002	<0.002									
	1		1	14	<0.002	<0.002									
	1		1	21	<0.002	<0.002									
	1		1	18	<0.002	<0.002									

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

・すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

・農薬の使用回数及び使用時期 (PHI) が、登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、回数又は PHI に※を付した。



<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録フィプロニル（殺虫剤）（平成 22 年 9 月 10 日改訂）：BASF ジャパン株式会社、未公表
- 3 “Fipronil”, Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues. p.106-118 (1997)
- 4 “Fipronil”, Pesticide residues in food-2001. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues. p.64-87 (2001)
- 5 “Fipronil”, Pesticide residues in food-2001 evaluations. Part I. Residues. p.191-365 (2001)
- 6 Human Health Risk Assessment for Fipronil (2006)
- 7 Japanese Positive List Response in Support of Australian MRLs for: FIPRONIL (2007)、未公表
- 8 EFSA: Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance Fipronil (2006)
- 9 食品健康影響評価について（平成 23 年 2 月 8 日付け厚生労働省発食安 0208 第 12 号）
- 10 食品健康影響評価について（平成 23 年 2 月 10 日付け 22 消安第 8542 号）