

令和 5 年 3 月 6 日

食品安全委員会

委員長 山本 茂貴 殿

農薬第一専門調査会

座長 小野 敦

農薬に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成 21 年 3 月 24 日付け厚生労働省発食安第 0324006 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたフェナミホスに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

別 添

農薬評価書※

フェナミホス

令和5年（2023年）3月

食品安全委員会農薬第一専門調査会

※ 本評価は評価書評価により実施した。

目 次

	頁
○ 審議の経緯	2
○ 食品安全委員会委員名簿	2
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
○ 食品安全委員会農薬第一専門調査会専門委員名簿	6
○ 要 約	8
I. 評価対象農薬の概要	10
1. 用途	10
2. 有効成分の一般名	10
3. 化学名	10
4. 分子式	10
5. 分子量	10
6. 構造式	10
7. 物理的・化学的性状	11
8. 作用機序・海外登録状況等	11
II. 安全性に係る試験の概要	12
1. 植物、家畜等における代謝試験	12
(1) 植物代謝試験	12
(2) 家畜代謝試験	16
2. 動物体内動態試験	17
3. 急性毒性試験（経口投与）	19
(1) 原体	19
(2) 代謝物	19
4. 各種毒性試験及び無毒性量	21
(1) 原体	21
5. 遺伝毒性試験	29
(1) 原体	29
(2) 代謝物	30
III. 食品健康影響評価	31
・別紙1：代謝物/分解物略称	34
・別紙2：検査値等略称	35
・参照	36

<審議の経緯>

2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 1）
2009年 3月 24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（厚生労働省発食安第 0324006 号）、関係書類の接受（参照 2～4）
2009年 3月 26日 第 279 回食品安全委員会（要請事項説明）
2022年 11月 11日 第 11 回農薬第一専門調査会
2023年 1月 17日 第 885 回食品安全委員会（報告）
2023年 1月 18日 から 2月 16 日まで 国民からの意見・情報の募集
2023年 3月 6日 農薬第一専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

<食品安全委員会委員名簿>

(2009年 6月 30日まで)	(2011年 1月 6日まで)	(2012年 6月 30日まで)
見上 彪（委員長）	小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）
小泉直子（委員長代理）	見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓	長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄*	廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常	村田容常
* : 2007年 4月 1日から	* : 2009年 7月 9日から	* : 2011年 1月 13日から
(2015年 6月 30日まで)	(2017年 1月 6日まで)	(2018年 6月 30日まで)
熊谷 進（委員長）	佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）	山添 康（委員長代理）	山添 康（委員長代理）
山添 康（委員長代理）	熊谷 進	吉田 緑
三森国敏（委員長代理）	吉田 緑	山本茂貴
石井克枝	石井克枝	石井克枝
上安平洌子	堀口逸子	堀口逸子
村田容常	村田容常	村田容常
(2021年 6月 30日まで)	(2021年 7月 1日から)	
佐藤 洋（委員長）	山本茂貴（委員長）	
山本茂貴（委員長代理）	浅野 哲（委員長代理 第一順位）	
川西 徹	川西 徹（委員長代理 第二順位）	
吉田 緑	脇 昌子（委員長代理 第三順位）	
香西みどり	香西みどり	
堀口逸子	松永和紀	
吉田 充	吉田 充	

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有	藤本成明
林 真 (座長代理)	代田真理子	細川正清
相磯成敏	高木篤也	堀本政夫
赤池昭紀	玉井郁巳	本間正充
石井康雄	田村廣人	松本清司
泉 啓介	津田修治	柳井徳磨
今井田克己	津田洋幸	山崎浩史
上路雅子	長尾哲二	山手丈至
臼井健二	永田 清	與語靖洋
太田敏博	納屋聖人	義澤克彦*
大谷 浩	西川秋佳	吉田 緑
小澤正吾	布柴達男	若栗 忍
川合是彰	根岸友恵	
小林裕子	根本信雄	
三枝順三**	平塚 明	

* : 2009年4月10日から

** : 2009年4月28日から

(2014年3月31日まで)

・幹事会

納屋聖人 (座長)	上路雅子	松本清司
西川秋佳* (座長代理)	永田 清	山手丈至**
三枝順三 (座長代理**)	長野嘉介	吉田 緑
赤池昭紀	本間正充	

・評価第一部会

上路雅子 (座長)	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀 (座長代理)	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)	栗形麻樹子	藤本成明
松本清司 (座長代理)	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)	小野 敦	永田 清
納屋聖人 (座長代理)	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一

・評価第四部会

西川秋佳* (座長)	川口博明	根本信雄
長野嘉介 (座長代理*; 座長**)	代田眞理子	森田 健
山手丈至 (座長代理**)	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		* : 2013年9月30日まで ** : 2013年10月1日から

(2016年3月31日まで)

・幹事会

西川秋佳 (座長)	小澤正吾	林 真
納屋聖人 (座長代理)	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑*

・評価第一部会

上路雅子 (座長)	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀 (座長代理)	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		

・評価第二部会

吉田 緑 (座長) *	腰岡政二	細川正清
松本清司 (座長代理)	佐藤 洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友恵	吉田 充
栗形麻樹子		

・評価第三部会

三枝順三 (座長)	高木篤也	中山真義
納屋聖人 (座長代理)	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)	佐々木有	本多一郎
長野嘉介 (座長代理)	代田眞理子	森田 健
井上 薫**	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋
		* : 2015年6月30日まで ** : 2015年9月30日まで

(2018年3月31日まで)

・幹事会

西川秋佳（座長）	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人（座長代理）	代田眞理子	林 真
浅野 哲	清家伸康	本間正充*
小野 敦	中島美紀	與語靖洋
・評価第一部会		
浅野 哲（座長）	栗形麻樹子	平林容子
平塚 明（座長代理）	佐藤 洋	本多一郎
堀本政夫（座長代理）	清家伸康	森田 健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林 真	若栗 忍
・評価第二部会		
三枝順三（座長）	高木篤也	八田稔久
小野 敦（座長代理）	中島美紀	福井義浩
納屋聖人（座長代理）	中島裕司	本間正充*
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友恵	義澤克彦
・評価第三部会		
西川秋佳（座長）	加藤美紀	高橋祐次
長野嘉介（座長代理）	川口博明	塚原伸治
與語靖洋（座長代理）	久野壽也	中塚敏夫
石井雄二	篠原厚子	増村健一
太田敏博	代田眞理子	吉田 充

*：2017年9月30日まで

(2020年3月31日まで)

・幹事会		
西川秋佳（座長）	代田眞理子	本間正充
納屋聖人（座長代理）	清家伸康	松本清司
赤池昭紀	中島美紀	森田 健
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
小野 敦	長野嘉介	
・評価第一部会		
浅野 哲（座長）	篠原厚子	福井義浩
平塚 明（座長代理）	清家伸康	藤本成明
堀本政夫（座長代理）	豊田武士	森田 健
赤池昭紀	中塚敏夫	吉田 充*
石井雄二		

・評価第二部会

松本清司（座長）	栗形麻樹子	山手丈至
平林容子（座長代理）	中島美紀	山本雅子
義澤克彦（座長代理）	本多一郎	若栗 忍
小澤正吾	増村健一	渡邊栄喜
久野壽也		

・評価第三部会

小野 敦（座長）	佐藤 洋	中山真義
納屋聖人（座長代理）	杉原数美	八田稔久
美谷島克宏（座長代理）	高木篤也	藤井咲子
太田敏博	永田 清	安井 学
腰岡政二		

・評価第四部会

本間正充（座長）	加藤美紀	玉井郁巳
長野嘉介（座長代理）	川口博明	中島裕司
與語靖洋（座長代理）	代田眞理子	西川秋佳
乾 秀之	高橋祐次	根岸友恵

*：2018年6月30日まで

<食品安全委員会農薬第一専門調査会専門委員名簿>

(2022年3月31日まで)

浅野 哲*（座長）	小澤正吾	中島美紀
小野 敦（座長代理**; 座長***）	栗形麻樹子	本間正充
美谷島克宏（座長代理***）	清家伸康	松本清司
赤池昭紀***		

*：2021年6月30日まで

**：2021年7月29日まで

***：2021年8月4日から

(2022年4月1日から)

小野 敦（座長）	清家伸康
美谷島克宏（座長代理 第一順位）	祖父江友孝
義澤克彦（座長代理 第二順位）	平林容子
井上真奈美	堀本政夫
小澤正吾	本間正充
栗形麻樹子	與語靖洋
杉山圭一	

<第 11 回農薬第一専門調査会専門参考人名簿>

中島美紀（金沢大学新学術創成研究機構ナノ生命科学研究so教授）

要 約

有機リン系の殺虫剤である「フェナミホス」(CAS No. 22224-92-6)について、海外の評価機関(JMPR、EFSA 及び EPA)の作成した評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

フェナミホス投与による、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。最小毒性量で認められた主な影響は、赤血球 ChE 活性阻害であった。

各評価結果から、農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質をフェナミホス並びに代謝物 M01 及び M02 と設定した。

各試験で得られた無毒性量等のうち最小値は、JMPR 及び EFSA では、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験及び 2 年間慢性毒性試験の総合評価における無毒性量の 0.08 mg/kg 体重/日と判断された。EPA では、ベンチマークドーズ (BMD) 法を用いて、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験での BMD の信頼区間の下限值 (BMDL₁₀) の 0.03 mg/kg 体重/日と判断された。安全係数については、EPA では ChE 活性阻害の成熟動物及び幼若動物での感受性比較に係るデータの要求がなされており、現在入手可能な試験の範囲では、幼少児の感受性を考慮した追加の安全係数 (FQPA 係数: 10 倍) が必要と判断された。EFSA では、ラットを用いた発達神経毒性試験結果を含めて評価し、幼若動物での ChE 活性阻害の感受性は成熟動物と比較して高くないと判断され、追加の安全係数は設定されなかった。これらの評価結果を総合的に検討した結果、胎児や授乳期を含む幼若動物での ChE 活性阻害の感受性は成熟動物と比較して高くないと考えられること等から、JMPR 及び EFSA における評価を妥当と判断し、0.0008 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量 (ADI) と設定した。

また、フェナミホスの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量等のうち最小値は、JMPR 及び EFSA では、イヌを用いた急性神経毒性試験の 0.25 mg/kg 体重と判断された。EPA では、BMD 法を用いて、ラットを用いた急性神経毒性試験での BMDL₁₀ の 0.11 mg/kg 体重と判断された。安全係数については、EPA では ChE 活性阻害の成熟動物及び幼若動物での感受性比較に係るデータの要求がなされており、現在入手可能な試験の範囲では、幼少児の感受性を考慮した追加の安全係数 (FQPA 係数: 10 倍) が必要と判断された。EFSA では、ラットを用いた発達神経毒性試験結果を含めて評価し、幼若動物での ChE 活性阻害の感受性は成熟動物と比較して高くないと判断され、追加の安全係数は設定されなかった。これらの評価結果を総合的に検討した結果、胎児や授乳期を含む幼若動物での ChE 活性阻害の感受性は成熟動物と比較して高くないと考えられること等から、JMPR 及び EFSA における評価を妥当と判断し、0.0025 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

なお、当該評価結果は、海外評価書の限られた情報の中から評価したものであり、リスク管理機関において、新たな試験結果に関する情報が得られた場合には、評価

を見直すことを前提として作成した点に留意する必要がある。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤（殺線虫剤）

2. 有効成分の一般名

和名：フェナミホス

英名：fenamiphos（ISO名）

3. 化学名

IUPAC

和名：エチル 3-メチル-4-(メチルチオ)フェニル
(*RS*)-イソプロピルホスホロアミダート

英名：ethyl 3-methyl-4-(methylthio)phenyl
(*RS*)-isopropylphosphoramidate

CAS (No.22224-92-6)

和名：エチル 3-メチル-4-(メチルチオ)フェニル(1-メチルエチル)
ホスホロアミダート

英名：ethyl 3-methyl-4-(methylthio)phenyl(1-methylethyl)
phosphoramidate

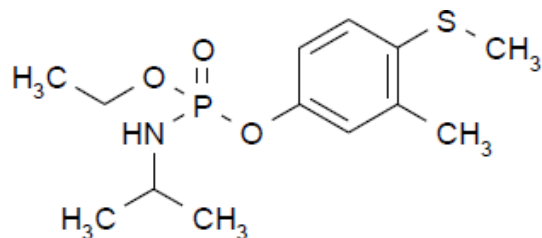
4. 分子式

$C_{13}H_{22}NO_3PS$

5. 分子量

303.36

6. 構造式



7. 物理的・化学的性状

融点	: 46.0～50.0℃
沸点	: 測定不能 (200℃以上で熱分解)
密度	: 1.19 g/cm ³ (23℃)
蒸気圧	: 6.7×10 ⁻⁵ Pa (25℃)
外観 (色調及び形状)、臭気	: 白色粉末、臭気不明
水溶解度	: 368 mg/L (20℃)
オクタノール/水分配係数	: log P _{ow} = 3.3 (20℃)
解離定数	: 解離せず

8. 作用機序・海外登録状況等

フェナミホスは、有機リン系の殺虫剤 (殺線虫剤) であり、アセチルコリンエステラーゼ活性を阻害することにより殺虫作用を持つ。

国内では農薬として登録されておらず、海外の基準等を参照した暫定基準が設定されている。海外では、オーストラリア、ニュージーランド等で登録されている。米国及び EU では、過去に登録されていたが、現在は登録がない。

II. 安全性に係る試験の概要

JMPR、EFSA 及び EPA の評価書等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 3~16)

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)からフェナミホスの濃度(mg/kg 又は µg/g)に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は、別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 植物、家畜等における代謝試験

(1) 植物代謝試験

① 一次作物

試験の概要及び結果については表 1 に示されている。

表 1 植物代謝試験の概要及び結果(一次作物) (%TRR)

植物名	処理条件	部位	総残留放射能(mg/kg)	認められた成分	参照
トマト	土壌処理 6.7 kg ai/ha 処理 10~74 日 (果実)、50 日(葉部)後採取	果実	—	フェナミホス(~8.9)、 M01(50~90)、M02(5.4~22.6)、 M12(~5.2)、M13(~7.0)	JMPR (1999) EFSA (2019)
		葉部	—	M01(50)、M02(9.1)	
にんじん	土壌処理 10.0 kg ai/ha 処理 53~86 日 (根部及び葉部)後採取	根部	—	主に M12-conj ^a	JMPR (1999) EFSA (2019)
		葉部	—	主に M13-conj ^a	
キャベツ	土壌処理 13 及び 34 kg ai/ha 処理 36~90 日 (外葉及び内葉)、 50 及び 61 日(結球)後採取	外葉	—	M01(0.2~1.4)、M02(0.2~0.3)、 M12(~0.6)、M13(~0.8)	JMPR (1999) EFSA (2019)
		内葉	—	M01(~0.3)、M02(0.1)、 M12(~0.01)、M13(~0.01)	
		結球	—	M01(6.1)、M02(1.1)、M12(0.4)、 M13(0.4)	
さやいんげん (snap bean)	茎部注入 1 mg/株 処理 28 日後 採取	豆	—	M01(10.8~41.9)、 M02(9.7~23.7)、M12(~21.9)、 M13(~40.8)	JMPR (1999) EFSA (2019)
	土壌処理 6.7 kg ai/ha 処理 28 日後 採取			M01(34.5~39.5)、 M02(24.8~29.6)、M12(~33.5)	

植物名	処理条件	部位	総残留放射能 (mg/kg)	認められた成分	参照
さやいんげん (green bean)	茎部注入 1 mg/株 処理 4 及び 14 日 後採取	可食部	-	フェナミホス(2.3~17.4)、 M01(11.1~41.6)、 M02(4.3~13.5)、M07(0.4~3.8)、 M12(~6.8)、M13(~11.1)	JMPR (1999) EFSA (2019)
	根部処理 1 mg ai/200 ml 処理 7~21 日後 採取			フェナミホス(15.7~62.6)、 M01(15.4~26.9)、M02(~7.6)、 M07(~1.7)、M12(~10.9)、 M13(~3.2)	
パイナップル	茎部注入 10 mg/株 1~18 日後採取	果実	-	M01(48.5)、M02(1.8)、M12(18)、 M13(4)	JMPR (1999) EFSA (2019)
	土壌処理 22 kg ai/ha 15~90 日後 採取			M01(0.0017~0.009 mg/kg)、 M02(0.0002~0.1 mg/kg)、 M12(~0.0002 mg/kg)、 M13(~0.0004 mg/kg)	
	葉部散布 0.89~1.1 kg ai/ha 1~30 日後採取			フェナミホス (0.001~0.94 mg/kg)、 M01(0.02~2.41 mg/kg)、 M02(0.001~0.17 mg/kg)、 M12(0.001~0.05 mg/kg)、 M13(~0.03 mg/kg)	
タバコ	定植後 土壌処理 11.2 kg ai/ha 処理後 70 日 採取	葉部	-	M01 (60~92) 、 M02(8~40)	JMPR (1999) EFSA (2019)

- : 記載なし

a : 水溶性画分のβ-グルコシダーゼを用いた加水分解後に分析された。

-conj : 構造未同定抱合体

② 後作物

試験の概要及び結果については表 2 に示されている。

表 2 植物代謝試験の概要及び結果 (後作物) (%TRR)

植物名	処理条件	部位	総残留放射能 (mg/kg)	認められた成分	参照
小麦	土壌処理 6.7 kg ai/ha 処理直後に大豆 を栽培し、31 日 後に植替え、成熟 後採取	わら	3.50	M01(4)、M02(5)、M12+M13(16)	JMPR (1999) EFSA (2019)

植物名	処理条件	部位	総残留放射能 (mg/kg)	認められた成分	参照
	土壌処理 7.6 kg ai/ha 30、120 又は 269 日間大豆生育後 に植付け、成熟時 に採取	茎葉	2.36～ 17.30	M01(19.1～31.3)、 M02(18.0～29.1)、 M09(～3.3)、M12(5.8～12.1)、 M12-glu(0.5～3.4)、 M13(10.6～24.6)、 M13-glu(0.5～5.2)、 M13-conj(0.3～1.6)、 M18(1.5～5.0)	
		わら	4.78～ 46.4	フェナミホス(<0.1)、 M01(4.5～10.4)、 M02(8.5～14.1)、M12(1.1～5.6)、 M12-glu(6.4～10.3)、 M13(2.2～6.3)、 M13-glu(9.4～13.5)、 M13-conj(1.7～3.1)、M18(～0.5)	
		穀粒	0.20～ 0.98	フェナミホス(～0.1)、 M01(1.0～4.0)、M02(1.9～7.8)、 M09(～1.9)、M12(0.2～3.8)、 M12-glu(～9.4)、 M13(1.5～15.1)、 M13-glu(5.1～15.9)、 M13-conj(～2.8)、 M18(0.6～11.2)	
オーツ麦	土壌処理 6.7 kg ai/ha 処理直後に大豆 を栽培し、115 日 後に植替え、成熟 後採取	わら	1.91	M01(1)、M02(1)、M12+M13(6)	JMPR (1999) EFSA (2019)
		穀粒	0.63	M01(1)、M02(1)、M12+M13(4)	
大豆	土壌処理 11 kg ai/ha 処理後にタバコ を 70 日間栽培 し、土壌を 3 か月 間室内保存、10 か月間冷凍保存 後、未処理土壌と 混和、植付け 19 日後(苗)、150 日 後(葉部、茎、さ や、豆)採取	苗	—	フェナミホス(1.7 mg/kg)、 M01+M02(16.9 mg/kg)、 M13(4.8 mg/kg)	JMPR (1999) EFSA (2019)
		葉部	—	フェナミホス(2.7 mg/kg)、 M01+M02(3.5 mg/kg)、 M13(8.7 mg/kg)	
		さや	—	フェナミホス(0.3 mg/kg)、 M01+M02(0.11 mg/kg)、 M13(0.2 mg/kg)	
		豆	—	フェナミホス(0.5 mg/kg)、 M01+M02(0.19 mg/kg)、 M13(0.05 mg/kg)	

植物名	処理条件	部位	総残留放射能 (mg/kg)	認められた成分	参照
トマト	土壌処理 10 kg ai/ha 処理 7 又は 60 日後に植付け、成熟後採取	果実	—	M01(~31)、M02(~11)、 M12(~25)、M13(~44)	EFSA (2019)
てんさい	土壌処理 6.7 kg ai/ha 処理直後に大豆を栽培し、31 又は 115 日後に植替え、成熟後採取	根部	~13.0	M01(3~5)、M02(4~5)、 M12+M13(1)	JMPR (1999) EFSA (2019)
		上部	~1.28	M01(2)、M02(3~4)、 M12+M13(2~4)	
レッドビート	土壌処理 7.6 kg ai/ha 処理直後に大豆を栽培し、30、120 又は 269 日後に植替え、成熟後採取	上部	0.36~ 7.31	フェナミホス(~0.4)、 M01(4.5~19.0)、 M02(4.6~11.1)、 M09(~13.2)、M12(0.2~2.1)、 M12-glu(4.1~10.4)、 M13(3.0~3.4)、 M13-glu(3.7~10.9)、 M13-conj(11.5~18.0)、 M18(~0.2)	JMPR (1999) EFSA (2019)
		根部	0.10~ 4.62	M01(1.7~12.4)、M02(2.1~7.3)、 M12(~4.6)、 M12-glu(5.5~10.5)、 M13(2.3~8.1)、M13-glu(~4.1)、 M13-conj(3.8~7.9)、 M18(1.0~4.6)	
マスタード	土壌処理 6.7 kg ai/ha 処理直後に大豆を栽培し、31 又は 115 日後に植替え、成熟後採取	—	~8.53	M01(4~5)、M02(5~8)、 M12+M13(1~2)	JMPR (1999) EFSA (2019)
スイスチャード	土壌処理 7.6 kg ai/ha 処理直後に大豆を栽培し、30、120 又は 269 日後に植替え、成熟後採取	—	0.57~ 8.71	フェナミホス(~0.4)、 M01(4.1~28.1)、 M02(1.8~20.2)、 M09(13.9~37.3)、 M12(0.3~5.8)、M12-glu(~2.0)、 M13(4.5~7.2)、 M13-glu(1.0~2.8)、 M13-conj(15.7~25.0)、 M18(~1.3)	JMPR (1999) EFSA (2019)

— : 記載なし

-glu : グルコース抱合体

-conj : 構造未同定抱合体

(2) 家畜代謝試験

試験の概要及び結果については表 3 に示されている。

表 3 家畜代謝試験の概要及び結果 (%TRR)

家畜名	投与条件	部位	総残留放射能 ^a ($\mu\text{g/g}$)	認められた成分	参照
泌乳牛	代謝物 M01 ^b 、 0.8 mg/kg 体重、経口単回投与、1 時間間隔(血、尿及び乳) ^c 、投与 4 時間後採取(臓器及び組織)	肝臓	0.099	フェナミホス(5.6)、M01(5.6)、M11(29.2)、M12(21.2)	JMPR (1999)
		腎臓	1.636	フェナミホス(0.9)、M01(3.7)、M06+M07(5.4)、M11(51.8)、M12(22.4)、M13(3.5)	
		脳	0.013	—	
		心臓	0.037	フェナミホス(1.1)、M06+M07(2.1)、M11(26.8)、M12(34.1)	
		筋肉 ^d	0.041	M11(~13.0)、M12(~31.7)、M13(~5.5)	
		脂肪 ^e	0.046	フェナミホス(~25.3)、M01(~4.3)、M11(~33.7)、M12(~22.5)	
		乳汁	0.061 ^f	M11(~21)、M12(37~40)	
		血	0.24 ^g	M12(55~74)	
泌乳山羊	フェナミホス、 1 mg/kg 体重 3 日間連続経口投与、初回投与 0.25~6 時間後採取(血)、1 日 2 回採取(乳汁及び尿) ^h 、最終投与 15 分後採取(臓器及び組織)	肝臓	0.129	フェナミホス(6.4)、M01(31.6)、M12(13.2)、M16(5.8)	JMPR (1999)
		腎臓	0.041	M15(14.1)、M16(22.0)、M17(14.6)	
		筋肉 ⁱ	0.015	M01(39.3~61.2)、M08(28.2)、M12(33.7)、M16(25.0~25.7)、M17(13.1~38.1)	
		脂肪	0.001	—	
		乳汁	—	M01(2.8)、M07(2.0)、M12(5.5)、M15(18.5)、M16(36.4)、M17(30.0)	
		尿	—	M12(0.3)、M15(13.8)、M16(27.7)、M17(5.2)	
産卵鶏	フェナミホス、 1 mg/kg 体重 3 日間連続経口投与、最終投与 0.25~24 時間後採取(血)、1	肝臓	0.613	フェナミホス(0.4)、M11(14.1)、M12(3.4)、M13(8.7)、M15(10.3)、M16(3.8)、M17(17.2)	JMPR (1999)
		腎臓	2.27	フェナミホス(0.4)、M11(0.9)、M12(27.2)、M13(30.4)、M15(9.9)、M16(9.6)、M17(4.1)	

家畜名	投与条件	部位	総残留放射能 ^a ($\mu\text{g/g}$)	認められた成分	参照
	日2回採取(卵)、 1日1回採取(排泄物)、 最終投与30分後採取(臓器及び組織)	心臓	0.230	フェナミホス(7.7)、M12(6.7)、 M13(19.3)、M15(7.5)、M16(8.5)、 M17(7.0)	
		筋肉 ^j	0.166	フェナミホス(10.4~10.8)、 M01(15.9~17.1)、M02(~10.7)、 M11(1.6~2.0)、M12(15.4~16.4)、 M13(8.0~9.6)、M15(2.4~3.5)、 M16(4.0~4.7)、M17(5.5~8.2)	
		皮膚	0.138	フェナミホス(10.4)、M12(11.1)、 M13(13.0)、M15(12.6)、M16(16.7)、 M17(10.7)	
		脂肪	0.092 ^k	フェナミホス(16.5)、M11(31.1)、 M12(13.2)、M13(10.5)、M15(4.0)	
		卵	0.010 ~0.012	フェナミホス(12~14.1)、 M11(6.8~14.1)、M12(3.4~10.4)、 M13(8.7~10.8)、M15(10.3~12.8)、 M16(3.8~10.6)、M17(12.4~17.2)	
		砂肝	0.251	フェナミホス(30.4)、M01(2.7)、 M11(5.4)、M12(6.8)、M13(16.0)、 M15(2.4)、M16(3.0)、M17(0.9)	

— : 分析されず

a : 乳牛の分析値は代謝物 M01 換算。

b : 植物の主要代謝物であることを考慮し、代謝物 M01 を用いた試験が実施された。

c : 投与放射能の約 47% TAR が第一胃内容物、39% TAR が尿中、1.4% TAR が組織中から回収された。

d : Round、Flank、Loin 及び Shoulder の合計。

e : Renal、Subcutaneous 及び Omental の合計。

f : 投与 4 時間後に採取されたサンプルの値 (ピーク値)。

g : 投与 1 時間後に採取されたサンプルの値 (ピーク値)。投与 4 時間後は 0.09 mg/kg まで減少した。

h : 投与放射能の 61.5% TAR が尿中、3.6% TAR が糞中、0.1% TAR が乳汁中、0.3% TRR が可食の組織及び臓器中から回収された。乳汁は 1 及び 2 日目の投与後からそれぞれ 8 時間後に採取したプールサンプルを分析に用いた。

i : Round、Flank 及び Loin の合計。

j : Thigh 及び Breast の合計。

k : 総残留放射能は皮下脂肪について測定された。

2. 動物体内動態試験

(1) ラット

標識されたフェナミホスを 0.3 mg/kg 体重若しくは 3 mg/kg 体重で単回経口投与、0.3 mg/kg 体重で静脈内投与又は非標識フェナミホスを 0.3 mg/kg 体重で 14 日間連続投与後に標識されたフェナミホスを 0.3 mg/kg 体重で単回経口投与して、動物体内動態試験が実施された。

血中薬物動態学的パラメータは表 4 に示されている。

表 4 血中薬物動態学的パラメータ

投与量	0.3 mg/kg 体重	
性別	雄	雌
C _{max} (µg/g)	0.0721	0.117
T _{max} (hr)	1.00	0.25
T _{C_{max}/2} (hr)	2.3	7.2
AUC _t (hr・µg/g)	0.229	0.342
AUC (hr・µg/g)	0.249	0.360

フェナミホスの吸収は速やかで、投与後 24 時間以内に 92%以上のフェナミホスが吸収された。

体内に広く分布することが認められたが、骨、脊髄及び脳中には認められず、血液脳関門の通過は最小限であることが示された。生体での蓄積性は認められなかった。

吸収後は速やかに代謝、排泄された。

排泄物中の代謝物は表 5 に示されている。

表 5 排泄物中の代謝物 (%TAR)

投与方法	投与量	性別	フェナミホス	代謝物
単回経口投与	0.3 mg/kg 体重	雄	ND	M07(0.2)、M11(9.6)、M12(11.8)、M13(3.8)、M15(6.9)、M16(53.7)、M17(7.9)
		雌	ND	M01(11.6)、M07(0.1)、M11(0.8)、M12(18.5)、M13(3.0)、M15(8.2)、M16(42.5)、M17(7.9)、M18-sulfate(1.0)
	3 mg/kg 体重	雄	ND	M01(0.3)、M07(0.4)、M11(4.6)、M12(21.5)、M13(10.8)、M15(6.1)、M16(43.4)、M17(10.0)
		雌	ND	M01(1.3)、M07(0.7)、M11(4.0)、M12(12.7)、M13(6.5)、M15(5.7)、M16(40.3)、M17(11.5)、M18-sulfate(11.3)
反復経口投与	非標識体を 0.3 mg/kg 体重で 14 日間連続投与 + 標識体を 0.3 mg/kg 体重 (単回)	雄	ND	M01(2.9)、M11(5.3)、M12(4.0)、M13(1.9)、M15(5.3)、M16(48.4)、M17(15.1)、M18-sulfate(10.0)
		雌	ND	M07(1.7)、M11(9.8)、M12(21.8)、M13(4.9)、M15(4.9)、M16(45.3)、M17(7.5)
静脈内投与	0.3 mg/kg 体重	雄	ND	M01(2.3)、M11(8.4)、M12(11.8)、M13(4.5)、M15(19.3)、M16(40.2)、M17(7.8)、M18-sulfate(0.6)
		雌	ND	M01(6.6)、M11(3.5)、M12(19.3)、M13(2.6)、M15(15.8)、M16(44.0)、M17(4.2)、M18-sulfate(0.1)

投与後 4 時間以内に 40%～80%が腎臓を經由し排泄された。投与後 48 時間で尿中に 93%TAR～100%TAR、糞中に 1.5%TAR～3.8%TAR が排泄された。

[参照 JMPR (1999)、EFSA (2019)、EPA (1999)]

3. 急性毒性試験（経口投与）

（1）原体

試験の結果については表 6 に示されている。

表 6 急性毒性試験結果概要（経口投与、原体）

動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状	参照
	雄	雌		
Wistar ラット(絶食)	2.4～ 6.0	2.4～ 6.1	無関心、手のひら痙攣、強制呼吸、下痢、立毛、慢性痙攣及び呼吸困難	JMPR (1997)
ラット(非絶食)	8.1～ 17.2	9.6～ 19.4	—	JMPR (1997)
ラット	6.0～6.1		—	EFSA (2019)
SD ラット	2.7	3.0	—	EPA (1999)
マウス	22.7	—	—	JMPR (1997)
モルモット	56～ 100	—	—	JMPR (1997)
ウサギ	10～ 17.5	—	—	JMPR (1997)
イヌ	約 10	—	—	JMPR (1997)
ネコ	約 10	—	—	JMPR (1997)
ニワトリ	—	5.3～ 12	—	JMPR (1997)

—：記載なし

（2）代謝物

試験の結果については表 7 に示されている。

表7 急性毒性試験結果概要（経口投与、代謝物）

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状	参照
		雄	雌		
代謝物 M01	ラット(絶食)	2.4		—	JMPR (1997)
	ラット(非絶食)	—	10~25	—	JMPR (1997)
	ラット	<25		—	EFSA (2019)
代謝物 M02	ラット(絶食)	2.6	2.4	—	JMPR (1997)
	ラット(非絶食)	—	1~25	—	JMPR (1997)
	ラット	<25		—	EFSA (2019)
代謝物 M06	ラット(絶食)	1.4	2.1	—	JMPR (1997)
	ラット	<25		—	EFSA (2019)
代謝物 M07	ラット	<25		—	EFSA (2019)
代謝物 M08	ラット(絶食)	4.1	3.7	—	JMPR (1997)
代謝物 M09	ラット	>300		—	EFSA (2019)
代謝物 M11	ラット(絶食)	1,418	1,333	—	JMPR (1997)
	ラット(非絶食)	—	>2,500	—	JMPR (1997)
代謝物 M12	ラット(絶食)	1,418	1,175	—	JMPR (1997)
	ラット(非絶食)	—	500~ 1,000	—	JMPR (1997)
代謝物 M13	ラット(絶食)	1,250	1,854	—	JMPR (1997)
	ラット(非絶食)	—	>1,000	—	JMPR (1997)
	ラット	>1,000		—	EFSA (2019)

—：記載なし

4. 各種毒性試験及び無毒性量

(1) 原体

① ラット

試験の概要及び無毒性量等については表 8 に示されている。

表 8 各種毒性試験の概要及び無毒性量等（ラット）

試験	系統・性別・匹数	投与方法・投与量(mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)及び最小毒性量において認められた毒性所見等		
			JMPR (1997)	EFSA (2019)	EPA (1999、2010)
90 日間亜急性毒性試験①	Wistar ラット 雌雄各 15 匹	混餌投与 0、4、8、16、 32 ppm ----- 0、0.2、0.4、 0.8、1.6	0.4 赤血球 AChE 活性阻害		0.2 血漿 ChE 及び 赤血球 AChE 活性阻害
90 日間亜急性毒性試験②	Fischer344 ラット 雌雄各 20 匹	混餌投与 0、0.37、 0.57、0.91 ppm ----- 雄：0、0.03、 0.045、0.072 雌：0、0.035、 0.053、0.084	0.07 毒性所見なし		0.05 毒性所見なし
2 年間慢性毒性試験	Wistar ラット 雌雄各 40 匹	混餌投与 0、3、10、30 ppm ----- 雄：0、0.17、 0.56、1.7 雌：0、0.23、 0.76、2.2	0.56 赤血球 AChE 活性阻害		(発がん性は認められない)
2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	Fischer344 ラット 雌雄各 50 匹	混餌投与 0、1.7、7.8、 37 ppm ----- 雄：0、0.1、 0.5、2.5 雌：0、0.1、 0.6、3.4	0.46 脳 AChE 活性 阻害、体重増加 抑制、臓器比重 量 ¹ 増加 (発がん性は認められない)	0.1 赤血球 AChE 活性阻害 (発がん性は認められない)	(発がん性は認められない)

¹ 体重比重量のことを比重量という（以下同じ。）。

試験	系統・性別・匹数	投与方法・投与量(mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)及び最小毒性量において認められた毒性所見等		
			JMPR (1997)	EFSA (2019)	EPA (1999、2010)
急性神経毒性試験	Wistar ラット 雌雄各 12 匹	強制経口投与(単回) 0、0.37、1.52、2.31	0.37 歩行異常、線維束性収縮	/	0.37 (LOAEL) (1999 年) 血漿及び赤血球 AChE 活性阻害 0.11 aPAD (BMDL ₁₀) (2010 年) 赤血球 ChE 活性阻害
15 週間 亜急性神経毒性試験	Wistar ラット 雌雄各 12 匹	混餌投与 0、1、10、50 ppm ----- 雄：0、0.06、0.61、3.1 雌：0、0.08、0.8、4	0.8 脳 AChE 活性阻害	0.06 脳 AChE 活性阻害、臨床症状	雄 0.06 雌 0.08 血漿 ChE 及び赤血球 AChE 活性阻害
発達神経毒性試験	Wistar ラット 雌 30 匹	混餌投与 0、2.5、10、50 ppm (妊娠 0 日～哺育 21 日) ----- 妊娠期： 0、0.2、0.9、4.8 哺育期： 0、0.5、2.1、10.3	/	母動物：0.5 児動物：2.1 母動物： 赤血球 AChE 活性阻害 児動物： 雌雄：赤血球 AChE 活性阻害(生後 21 日)	/
2 世代繁殖試験	SD ラット 雌雄各 30 匹	混餌投与 0、2.5、10、40 ppm ----- 雄：0、0.17、0.64、2.8 雌：0、0.20、0.73、3.2	親動物：0.17 体重増加抑制 児動物：0.64 体重減少	親動物：0.17 赤血球 AChE 活性阻害、体重増加抑制 児動物：0.64 体重減少、赤血球 AChE 活性阻害 繁殖能：2.8	親動物 P 雄：0.17 P 雌：<0.20 血漿及び赤血球 ChE 活性阻害 児動物：3.2 毒性所見なし

試験	系統・性別・匹数	投与方法・投与量(mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)及び最小毒性量において認められた毒性所見等		
			JMPR (1997)	EFSA (2019)	EPA (1999、2010)
3世代繁殖試験	FB30 ラット 雄 10 匹、 雌 20 匹	混餌投与 0、3、10、30 ppm ----- 0、0.15、0.5、 1.5	毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)		親動物 F _{2b} 雄：0.5 体重増加抑制 胎児：1.5 毒性所見なし
発生毒性試験①	FB30 ラット 雌 25 匹	強制経口投与 0、0.3、1、3 (妊娠 6～15 日)	母動物：1 胎児：3 母動物：死亡率増加、振戦、体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)		
発生毒性試験②	SD ラット 雌 33 匹	強制経口投与 0、0.25、 0.85、3.0 妊娠 6～15 日	母動物：0.85 胎児：3 母動物：体重増加抑制、摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：0.25 胎児：0.85 母動物：赤血球 AChE 活性阻害 胎児：舌骨又は舌骨弓の変異(急性でない) (催奇形性は認められない)	母動物：0.85 胎児：3.0 母動物：死亡率増加、体重増加抑制、摂餌量減少、コリン作動性兆候、血漿及び赤血球の ChE 活性阻害 胎児：毒性所見なし

—：記載なし、LOAEL：最小毒性量 (mg/kg 体重/日)、
BMDL₁₀：ベンチマークドーズの信頼下限値 (mg/kg 体重)

② マウス

試験の概要及び無毒性量等については表 9 に示されている。

表9 各種毒性試験の概要及び無毒性量等（マウス）

試験	系統・性別・匹数	投与方法・投与量(mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)及び最小毒性量において認められた毒性所見等		
			JMPR (1997)	EFSA (2019)	EPA (1999)
20 か月間発がん性試験	ICR マウス雌雄各 50 匹	混餌投与 0、2、10、50 ppm ----- 雄：0、0.3、1.4、7.4 雌：0、0.3、1.8、8.8	0.3 脾臓及び卵巣の比重量減少 (発がん性は認められない)	7.4 (発がん性は認められない)	 (発がん性は認められない)

③ イヌ

試験の概要及び無毒性量等については表 10 に示されている。

表 10 各種毒性試験の概要及び無毒性量等（イヌ）

試験	系統・性別・匹数	投与方法・投与量(mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)及び最小毒性量において認められた毒性所見等		
			JMPR (1997、2002)	EFSA (2019)	EPA (1999、2010)
90 日間亜急性毒性試験	ビーグル犬雌雄各 4 匹	混餌投与 0、0.6、1.0、1.7 ppm ----- 0、0.015、0.025、0.042	— 1.7 ppm 雄で血漿 AChE 活性阻害 (赤血球及び脳 AChE 活性阻害に影響なし)	/	0.025 血漿 AChE 活性阻害
1 年間慢性毒性試験	ビーグル犬雌雄各 4 匹	混餌投与 0、1、3、12 ppm ----- 雄：0、0.03、0.089、0.31 雌：0、0.03、0.083、0.35	0.083 <u>ADI</u> 脳 AChE 活性阻害(雄：12%、雌：17%)、貧血	0.083 <u>ADI</u> 赤血球 AChE 活性阻害	0.01 <u>cPAD</u> (1999 年) 血漿 ChE 活性阻害(雄：25%～32%、雌：20%～26%) [最小投与群で毒性所見が確認されたため、追加試験(混餌投与、180 日間、0.5 ppm、雄：0.0108、雌：0.0115)が実施された。]

試験	系統・性別・匹数	投与方法・投与量(mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)及び最小毒性量において認められた毒性所見等		
			JMPR (1997、2002)	EFSA (2019)	EPA (1999、2010)
					0.08(全身毒性における無毒性量も算出された。) (1999年) 貧血 0.030 [cPAD] (BMDL ₁₀) (2010年) 赤血球 ChE 活性阻害
2年間慢性毒性試験	ビーグル犬雌雄各4匹	混餌投与 0、0.5、1、2、5、10 ppm 雄: 0、0.015、0.029、0.063、0.15、0.31 雌: 0、0.014、0.036、0.06、0.17、0.34	— 2 ppm 投与群以上で血漿 AChE 活性阻害 (>20%)、5 ppm 投与群以上で赤血球 AChE 活性阻害	0.06 赤血球 AChE 活性阻害	
急性神経毒性試験	ビーグル犬雌雄各2匹	強制単回経口投与 0、0.063、0.125、0.25、0.5、1.0、2.0	0.25 [ARfD] 赤血球 ChE 活性阻害(42%、投与60分後)	0.25 [ARfD] 赤血球 ChE 活性阻害、臨床症状	

—：記載なし、ADI：許容一日摂取量、ARfD：急性参照用量、BMDL₁₀：ベンチマークドーズの信頼下限値 (mg/kg 体重/日)

④ ウサギ

試験の概要及び無毒性量等については表 11 に示されている。

表 11 各種毒性試験の概要及び無毒性量等（ウサギ）

試験	系統・性別・匹数	投与方法・投与量(mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)及び最小毒性量において認められた毒性所見等		
			JMPR (1997)	EFSA (2019)	EPA (1999)
発生毒性試験①	NZ ウサギ雌 20 匹	経口投与 (妊娠 6～18 日) 0、0.1、0.3、1	母動物：0.1 胎児：0.3 母動物：体重増加抑制、血性鼻汁、白色粘性眼漏 胎児：胸骨分節癒合 (催奇形性は認められない)	母動物：0.1 胎児：0.1 母動物：体重増加抑制、臨床症状 胎児：体重減少、骨格変異 (投与量 1 mg/kg 体重/日で認められた) (急性でない) (催奇形性は認められない)	
発生毒性試験②	チンチラウサギ雌 16 匹	強制経口投与 (妊娠 6～18 日) 0、0.1、0.5、2.5	母動物：0.5 母動物：流延、呼吸困難 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)		母動物：0.5 胎児：2.5 母動物：コリン作用性症状 胎児：影響なし (催奇形性は認められない)

⑤ ニワトリ

試験の概要及び無毒性量等については表 12 に示されている。

表 12 各種毒性試験の概要及び無毒性量等（ニワトリ）

試験	系統・性別・匹数	投与方法・投与量(mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)及び最小毒性量において認められた毒性所見等		
			JMPR (1997)	EFSA (2019)	EPA (1999)
急性遅発性神経毒性試験①	レグホン種 ニワトリ 雌 30 羽	強制経口投与 (2 回、21 日間隔) 25	(遅発性神経毒性を誘発しない)	(遅発性神経毒性を誘発しない)	
急性遅発性神経毒性試験②	レグホン種 ニワトリ 雌 3 羽	強制経口投与 (単回) 25		(遅発性神経毒性を誘発しない)	
急性遅発性神経毒性試験③	ニワトリ (系統不明) 雌 8 羽	混餌投与 (30 日間) 0、1、3、10、 30 ppm 0、2、5、16、 26	(遅発性神経毒性を誘発しない)	(遅発性神経毒性を誘発しない)	
急性遅発性神経毒性試験④	ニワトリ (系統不明) 雌 10 羽	経口投与 5.0 (3 週間)	(遅発性神経毒性を誘発しない)		
急性遅発性神経毒性試験⑤	白色 レグホン種 ニワトリ 雌羽数不明	経口投与 (単回) 10			(遅発性神経毒性を誘発しない)

JMPR 及び EFSA では、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験及び 2 年間慢性毒性試験を総合評価し、フェナミホス投与による無毒性量等の最小値は 0.08 mg/kg 体重/日と判断された。1 年間慢性毒性試験について、EFSA では、赤血球 AChE 活性阻害が最小毒性量における有害影響とされたが、JMPR では、赤血球 AChE 活性阻害は、対照群でも認められるとされ、脳 AChE 活性阻害が最小毒性量における有害影響とされた。2 年間慢性毒性試験について、JMPR では、2 ppm 投与群（雄：0.063 mg/kg 体重/日、雌：0.06 mg/kg 体重/日）以上で血漿 AChE 活性阻害が認められたとされたが、当該所見での無毒性量は設定されなかった。EPA では、1999 年の評価において、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の最小投与群で血漿 ChE 活性阻害が認められており、当該影響による無毒性量は設定できないとされ、追加で実施された 180 日間試験を基に、フェナミホス投与による無毒性量等の最小値は 0.01 mg/kg 体重/日と判断された。2010 年の評価では、ベンチマークドーズ（BMD）法を用いて、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験での BMD の信頼区間の下限值（BMDL₁₀）の 0.03 mg/kg 体重/日と判断された。そのほかに、APVMA では、イヌを用いた 2 年

間慢性毒性試験での無毒性量 0.014 mg/kg 体重/日を基に ADI が設定されていることを確認した。当該試験において、最小毒性量で認められた毒性所見は血漿 ChE 活性阻害と判断されており、JMPR 及び EFSA とは異なった。また、当該試験のほかに、どのような種類の試験を基に APVMA が評価したかは明確でなかった。

フェナミホスの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量等のうち最小値は、JMPR 及び EFSA では、イヌを用いた急性神経毒性試験の 0.25 mg/kg 体重と判断された。EPA では、BMD 法を用いて、ラットを用いた急性神経毒性試験での BMDL₁₀ の 0.11 mg/kg 体重と判断された。そのほかに、APVMA では、イヌを用いた急性神経毒性試験の 0.25 mg/kg 体重を基に ARfD が設定されていることを確認した。当該試験において、最小毒性量で認められた毒性所見は赤血球 ChE 活性阻害と判断されており、JMPR 及び EFSA と同じであった。また、当該試験のほかに、どのような種類の試験を基に APVMA が評価したかは明確でなかった。

(参考)

・ ADI 及び ARfD の比較

	JMPR (1997、2002)	EFSA (2019)	EPA (2010)	APVMA (2015) (参考 ²)
ADI (mg/kg 体重/日)	NOAEL : 0.08 1 年間及び 2 年間 慢性毒性試験(イ ヌ) SF : 100 ADI : 0.0008	NOAEL : 0.08 1 年間及び 2 年間 慢性毒性試験(イ ヌ) SF : 100 ADI : 0.0008	BMDL ₁₀ : 0.030 1 年間慢性毒性試 験(イヌ) UF : 100 FQPA SF : 10 cPAD : 0.00003	NOAEL : 0.014 2 年間慢性毒性試 験(イヌ) SF : 100 ADI : 0.0001
ARfD (mg/kg 体重)	NOAEL : 0.25 急性神経毒性試験 (イヌ) SF : 100 ARfD : 0.003	NOAEL : 0.25 急性神経毒性試験 (イヌ) SF : 100 ARfD : 0.0025	BMDL ₁₀ : 0.11 急性神経毒性試験 (ラット) UF : 100 FQPA SF : 10 aPAD : 0.00011	NOAEL : 0.25 急性神経毒性試験 (イヌ) SF : 100 ARfD : 0.003

SF : 安全係数、UF : 不確実係数、FQPA SF : 食品品質保護法特別安全係数

² APVMA の評価書では、ADI 及び ARfD の根拠試験やその無毒性量の情報に係る記載に限られ、当該試験のほかに、どのような種類の試験を基に APVMA が評価したかは明確でなかったことから、参考情報として記載した。

5. 遺伝毒性試験

(1) 原体

試験の結果については表 13 に示されている。

表 13 遺伝毒性試験結果概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	① 20～2,500 µg/プレート (+/-S9) ② 125～2,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性 JMPR (1997) EFSA (2019) EPA (1999)
	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i>	—	陰性 EPA (1999)
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO-K1-BH4) (<i>Hgpert</i> 遺伝子)	① 100～130 µg/mL(-S9) (5 時間処理) ② 170～230 µg/mL(+S9) (5 時間処理)	陰性 JMPR (1997) EFSA (2019) EPA (1999)
	染色体異常試験①	ヒトリンパ球	25～400 µg/mL(+/-S9)	陽性 ^{a、b} JMPR (1997) EFSA (2019)
	染色体異常試験②	ヒトリンパ球	① 25～100 µg/mL(-S9) ② 100～350 µg/mL (+S9)	陽性 ^{b、c} JMPR (1997) EFSA (2019)
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	1.5～100 µg/mL	陰性 JMPR (1997) EFSA (2019) EPA (1999)
	SCE 試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (V79)	① 2.5～20.0 µg/mL(-S9) ② 10～80 µg/mL(+S9)	陰性 JMPR (1997) EFSA (2019)
	マウスリンフォーマ TK 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y <i>TK^{+/+}</i>)	① 10～200 µg/mL(+/-S9) (3 時間処理) ② 5～100 µg/mL(-S9) (24 時間処理)	陰性 EFSA (2019)
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雌雄 5 匹)	2.5 mg/kg 体重 ^d (単回腹腔内投与後、16、24、48 時間後に標本作成)	陰性 EFSA (2019)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	参照
優性致死試験	NMRI マウス (雄生殖細胞) (一群雄 50 匹)	5 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性	JMPR (1997) EFSA (2019) EPA (1999)

—：記載なし、

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

a: 代謝活性化系非存在下 100 µg/mL 及び代謝活性化系存在下 400 µg/mL で有糸分裂指数の有意な増加がみられたが、細胞毒性によるものと考えられた。(参照 6)

b: 代謝活性化系の有無にかかわらず、細胞毒性のみられる濃度で染色体異常が認められた。(参照 12)

c: 代謝活性化系存在下 350 µg/mL でのみ有糸分裂指数の有意な増加がみられたが、細胞毒性によるものと考えられた。(参照 6)

d: 製剤 (10.25%粒剤) を用いて試験が行われた。

JMPR 及び EFSA では、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験において、細胞毒性用量で軽度の染色体異常誘発性があることが認められたが、*in vivo* 小核試験を含むそのほかの試験では全て陰性であったことから、フェナミホスは生体において問題となる遺伝毒性はないものと判断された。

(2) 代謝物

試験の結果については表 14 に示されている。

表 14 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果	参照
代謝物 M09	<i>in vitro</i> 復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	① 5～5,000 µg/プレート (+/-S9) ② 50～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性	EFSA (2019)

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

海外の評価機関（JMPR、EFSA 及び EPA）の作成した評価書等を用いて、農薬「フェナミホス」の食品健康影響評価を実施した。

植物代謝試験の結果、主な代謝物として M01、M02、M09、M12、M12 グルコース抱合体、M13、M13 グルコース等抱合体及び M18 が認められた。

家畜代謝試験の結果、主な代謝物として M01、M02、M08、M11、M12、M13、M15、M16 及び M17 が認められた。

ラットを用いた動物体内動態試験の結果、フェナミホスの吸収は速やかであり、体内に広く分布が認められた。主に尿中に排出され、排泄物中の代謝物として M01、M07、M11、M12、M13、M15、M16、M17 及び M18 硫酸抱合体が認められた。

フェナミホス投与による、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。最小毒性量で認められた主な影響は、赤血球 ChE 活性阻害であった。

農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質について、JMPR では、各代謝試験の結果及び分析法においてフェナミホス及び代謝物 M01 の両方が M02 に酸化されることを踏まえ、フェナミホス並びに代謝物 M01 及び M02 と設定された。EFSA では、植物代謝試験において多くの作物で代謝物 M01 及び M02 がフェナミホスより多く主成分として認められること並びに一部の作物で代謝物 M12 及び M13 も多く認められるが、これらの急性毒性はフェナミホスと比較して低いことを踏まえ、農産物中のばく露評価対象物質についてはフェナミホス並びに代謝物 M01 及び M02 と設定されたが、畜産物については設定されなかった。EPA では、ChE 活性阻害を示す代謝物として、農産物中のばく露評価対象物質についてはフェナミホス並びに代謝物 M01 及び M02、畜産物についてはフェナミホス並びに代謝物 M01、M02、M06、脱メチル M07 及び M08 と設定されたが、設定根拠に係る情報は確認できなかった。

これらの評価結果から、EPA における評価は設定根拠に係る情報が不足している一方、JMPR 及び EFSA における評価を妥当と判断し、農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質をフェナミホス並びに代謝物 M01 及び M02 と設定した。

各試験で得られた無毒性量等のうち最小値は、JMPR 及び EFSA では、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験及び 2 年間慢性毒性試験の総合評価における無毒性量の 0.08 mg/kg 体重/日と判断された。EPA では、BMD 法を用いて、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験での BMDL₁₀ の 0.03 mg/kg 体重/日と判断された。安全係数については、EPA では ChE 活性阻害の成熟動物及び幼若動物での感受性比較に係るデータの要求がなされており、現在入手可能な試験の範囲では、幼少児の感受性を考慮した追加の安全係数（FQPA 係数：10 倍）が必要と判断された。EFSA では、ラットを用いた発達神経毒性試験結果を含めて評価し、幼若動物での ChE 活性阻害の感受性は成熟動物と比較して高くないと判断され、追加の安

全係数は設定されなかった。これらの評価結果を総合的に検討した結果、胎児や授乳期を含む幼若動物での ChE 活性阻害の感受性は成熟動物と比較して高くないと考えられること等から、JMPR 及び EFSA における評価を妥当と判断し、0.0008 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量 (ADI) と設定した。

また、フェナミホスの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量等のうち最小値は、JMPR 及び EFSA では、イヌを用いた急性神経毒性試験の 0.25 mg/kg 体重と判断された。EPA では、BMD 法を用いて、ラットを用いた急性神経毒性試験での BMDL₁₀ の 0.11 mg/kg 体重と判断された。安全係数については、EPA では ChE 活性阻害の成熟動物及び幼若動物での感受性比較に係るデータの要求がなされており、現在入手可能な試験の範囲では、幼少児の感受性を考慮した追加の安全係数 (FQPA 係数 : 10 倍) が必要と判断された。EFSA では、ラットを用いた発達神経毒性試験結果を含めて評価し、幼若動物での ChE 活性阻害の感受性は成熟動物と比較して高くないと判断され、追加の安全係数は設定されなかった。これらの評価結果を総合的に検討した結果、胎児や授乳期を含む幼若動物での ChE 活性阻害の感受性は成熟動物と比較して高くないと考えられること等から、JMPR 及び EFSA における評価を妥当と判断し、0.0025 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

ADI	0.0008 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間及び 2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.08 mg/kg 体重/日 (総合評価)
(安全係数)	100
ARfD	0.0025 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠)	急性神経毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	0.25 mg/kg 体重
(安全係数)	100

ばく露量については、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。

なお、当該評価結果は、海外評価書の限られた情報の中から評価したものであり、リスク管理機関において、新たな試験結果に関する情報が得られた場合には、評価を見直すことを前提として作成した点に留意する必要がある。

(参考)

・ADI及びARfDの比較

	JMPR (1997、2002)	EFSA (2019)	EPA (2010)	APVMA (2015)(参考)
ADI (mg/kg 体重/日)	NOAEL : 0.08 1年間及び2年間 慢性毒性試験(イヌ) SF : 100 ADI : 0.0008	NOAEL : 0.08 1年間及び2年間 慢性毒性試験(イヌ) SF : 100 ADI : 0.0008	BMDL ₁₀ : 0.030 1年間慢性毒性試験(イヌ) UF : 100 FQPA SF : 10 cPAD : 0.00003	NOAEL : 0.014 2年間慢性毒性試験(イヌ) SF : 100 ADI : 0.0001
ARfD (mg/kg 体重)	NOAEL : 0.25 急性神経毒性試験(イヌ) SF : 100 ARfD : 0.003	NOAEL : 0.25 急性神経毒性試験(イヌ) SF : 100 ARfD : 0.0025	BMDL ₁₀ : 0.11 急性神経毒性試験(ラット) UF : 100 FQPA SF : 10 aPAD : 0.00011	NOAEL : 0.25 急性神経毒性試験(イヌ) SF : 100 ARfD : 0.003

SF : 安全係数、UF : 不確実係数、FQPA SF : 食品品質保護法特別安全係数

・ばく露評価対象物質の比較

	JMPR(1999)	EFSA(2019)	EPA(2010) ^a
農産物	フェナミホス、 代謝物 M01 及び M02	フェナミホス、 代謝物 M01 及び M02	フェナミホス、 代謝物 M01 及び M02
畜産物	フェナミホス、 代謝物 M01 及び M02	—	フェナミホス、 代謝物 M01、M02、M06、 脱メチル M07 及び M08

— : 記載なし

a : ばく露評価対象物質の決定に係る記載は確認できなかった。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
M01	Fenamiphos-sulfoxide (FOX、FSO)	ethyl(3-methyl-4-(methylsulfinyl)phenyl) isopropylphosphoramidate
M02	Fenamiphos-sulfone (FON、FSO ₂)	ethyl(3-methyl-4-(methylsulfonyl)phenyl) isopropylphosphoramidate
M03	RP36117	3-methyl-4-(methylsulfinyl)phenol
M06	des-isopropyl Fenamiphos (DIF)	ethyl 3-methyl-4-(methylthio)phosphoramidic acid phenyl ester
M07	des-isopropyl fenamiphos sulfoxide (DIFSO)	ethyl(3-methyl-4-(methylsulfinyl)phenyl) phosphoramidate
脱メ チル M07	—	ethyl-4-(methylsulfinyl)phenyl phosphoramidate
M08	des-isopropyl fenamiphos sulfone (DIFSO ₂)	ethyl(3-methyl-4-(methylsulfonyl)phenyl) phosphoramidate
M09	des-isopropylamino fenamiphos sulfoxide or desamino-fenamiphos sulfoxide (DAFSO)	ethyl(3-methyl-4-(methylsulfinyl)phenyl) hydrogen phosphate
M11	Fenamiphos-phenol (FP)	3-methyl-4-(methylthio)phenol
M12	Fenamiphos-sulfoxide-phenol (FOXP、FSOP)	3-methyl-4-(methylsulfinyl)phenol
M13	Fenamiphos-sulfone-phenol (FONP、FSO ₂ P)	3-methyl-4-(methylsulfonyl)phenol
M14	Fenamiphos-sulfoneanisole (FANON、FSO ₂ A)	4-methoxy-2-methyl-1-(methylsulfonyl) benzene
M15	Fenamiphos-phenol-sulfate (FP-sulfate)	M11 の硫酸抱合体
M16	Fenamiphos-sulfoxide-phenol-sulfate (FSOP-sulfate)	M12 の硫酸抱合体
M17	Fenamiphos-sulfone-phenol-sulfate (FSO ₂ P-sulfate)	M13 の硫酸抱合体
M18	Fenamiphos-sulfone phenol hydroxylated in the 3-methyl group (OH-FSO ₂ P)	5-hydroxy-2-(methylsulfonyl) benzenemethanol

注) 代謝物・分解物はアルファベットで記載
—：参照した資料に記載がなかった。

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
AChE	アセチルコリンエステラーゼ
ai	有効成分量
aPAD	acute Population Adjusted Dose
APVMA	オーストラリア農薬・動物用医薬品局
AUC	薬物濃度曲線下面積
BMD	ベンチマークドーズ
BMDL ₁₀	ベンチマークドーズの95%信頼区間の下限值
ChE	コリンエステラーゼ
C _{max}	最高濃度
cPAD	chronic Population Adjusted Dose
EFSA	欧州食品安全機関
EPA	米国環境保護庁
FQPA	(米国) 食品品質保護法
JMPR	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
LD ₅₀	半数致死量
TAR	総投与(処理)放射能
T _{Cmax/2}	C _{max} の1/2濃度に達した時間
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号）
2. 食品健康影響評価について（平成 21 年 3 月 24 日付け厚生労働省発食安第 0324006 号）
3. EPA① : Human Health Risk Assessment “Fenamiphos”. (1999)
4. EFSA ① : Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance “Fenamiphos”. (2006)
5. JMPR① : “Fenamiphos” Pesticide residues in food: 1997 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. p89-94 (1997)
6. JMPR② : “Fenamiphos” Pesticide residues in food: 1997 Evaluations Part II Toxicological & Environmental. on INCHEM (1997)
7. JMPR③ : “Fenamiphos” Pesticide residues in food: 1999 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. p87-103 (1999)
8. JMPR④ : “Fenamiphos” Pesticide residues in food: 1999 Evaluations Part I Residues. p235-372 (1999)
9. JMPR⑤ : “Fenamiphos” Pesticide residues in food: 2002 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. p135-136 (2002)
10. JMPR⑥ : “Fenamiphos” Pesticide residues in food: 2002 Evaluations Part II Toxicological. on INCHEM (2002)
11. EPA ② : “Fenamiphos” Revised Human Health Risk Assessment for Imported Commodities. (2010)
12. EFSA ② : Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance “Fenamiphos”. (2019)
13. APVMA : “Fenamiphos” Review Findings Report and Regulatory Decision. (2015)
14. Renewal Assessment Report prepared according to Regulation (EC) N° 1107/2009 “Fenamiphos” Volume 3 - B.6 (AS). Rev.2 (2018)
15. Draft Renewal Assessment Report prepared according to Regulation (EC) N° 1107/2009 “Fenamiphos” Volume 3 - B.7 (AS). (2017)
16. Draft Assessment Report (DAR) “Fenamiphos” Volume 3 Annex B, B.7 (2005)

フェナミホスに係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 令和5年1月18日～令和5年2月16日

2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送

3. 提出状況 1通

4. 頂いた意見・情報及びそれに対する食品安全委員会農薬第一専門調査会の回答

頂いた意見・情報※	食品安全委員会農薬第一専門調査会の回答
<p>国内では農薬として登録されておらず、海外の基準等を参照した暫定基準が設定されている。海外では、オーストラリア、ニュージーランド等で登録されている。米国及びEUでは、過去に登録されていたが、現在は登録がない。このよつな現状で、日本で登録するのはおかしい。米国とEUにしろ、登録は不要です。</p>	<p>今回の評価要請は、国内での農薬登録申請に基づくものではありません。</p> <p>フェナミホスは、国内での農薬登録がなされていませんが、海外で使用されている農薬であり、ポジティブリスト制度（平成18年度施行）において暫定基準が設定されているため、「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」（平成18年6月29日食品安全委員会決定）に基づき、評価を実施しました。</p> <p>農薬の登録に関する御意見は、リスク管理に関するものと考えられることから、農林水産省に情報提供いたします。</p>

※頂いたものをそのまま掲載しています。